

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11

SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

02 Y 03 DE MAYO DE 2017

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.13. INSERTO
 - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
 - 3.16. UNIFICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
 Dr. Jesualdo Fuentes González
 Dr. Manuel José Martínez Orozco
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1. FLURESP®

Expediente : 20109772
Radicado : 2016067445 / 2017001966
Fecha : 10/01/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene Roflumilast 500mcg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC moderado y severo asociado a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones frecuentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Uso concomitante con teofilina. Embarazo y lactancia. Intolerancia a la galactosa o en pacientes con deficiencia parcial o total de lactasa.

Precauciones y advertencias: No debe ser utilizado como medicamento de rescate en el alivio del broncoespasmo, pacientes con infecciones latentes, insuficiencia cardiaca congestiva crónica, pacientes con pérdida de peso, enfermedades inmunológicas (incluyendo infección por HIV), cáncer, uso de inmunosupresores, trastornos

psiquiátricos con depresión y tendencia al suicidio, trastornos gastrointestinales sin definición diagnóstica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016013032 emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.13., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos, y estudios de Bioequivalencia del producto Roflumilast 500mcg Tabletas de liberación prolongada versus el producto de referencia. DAXAS, Fabricado por Takeda GmBh.

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 la Sala.

3.2.2. TIROXIN 100 µg TABLETAS

Expediente : 42722
 Radicado : 2015170504
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 105mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos TIROXIN 100 mcg Tabletas Vs TIROXIN 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto TIROXIN 100 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados considerando que el estudio de bioequivalencia para la concentración de 150mg no fue aceptado.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/ BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1. ROTARIX SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19991862
 Radicado : 2017018830
 Fecha : 14/02/2017
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de suspensión oral contiene 10,00000 CCID50 de Rotavirus Humano Atenuado (Cepa RIX4414)

Forma Farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones: Rotarix® está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo g1 y los serotipos no g1 (tales como g2, g3, g4, g9)

Contraindicaciones: Rotarix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID)

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:

- Reacciones Adversas
- Sobredosis
- Propiedades Farmacológicas

- Aprobación de inserto e información para prescribir GDS14/IP111 de fecha 05 de julio de 2016

Nuevas Reacciones Adversas:

Datos de ensayos clínicos

Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes $\geq 1/10$

Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco comunes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10.000$

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix™.

En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix™ a alrededor de 1.900 lactantes. Esos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de la formulación de Rotarix™ (incluyendo la formulación liofilizada como la líquida) a unos 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna Rotarix™ sola (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y tos/rinorrea, no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió Rotarix™ y el grupo que recibió placebo. Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.

En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se co-administró Rotarix™ con las vacunas pediátricas de rutina, se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea

Poco común: flatulencia, dolor abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos
Poco común: dermatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Común: irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo que recibió Rotarix™ en comparación con el grupo que recibió placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

	Rotarix™	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días posteriores a la administración de:	N=31,673	N=31,552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31;3,21)
Invaginación hasta un año de edad:	N=10,159	N=10,010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10;0,81)

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes prematuros

En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de Rotarix™ o placebo a 1.009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 6 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con Rotarix™ en comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron Rotarix™ y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos de post-comercialización
Trastornos gastrointestinales

Raro: hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Muy raro: invaginación intestinal

Nueva Sobredosis:

Se reportaron algunos casos de sobredosis. En general, el perfil del efecto adverso informado en estos casos fue similar al observado después de la administración de la dosis recomendada de Rotarix®

Nuevas Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: vacunas virales, código ATC: J07BH01

Farmacodinamia

Eficacia protectora

En ensayos clínicos, se ha demostrado la eficacia contra la gastroenteritis debido al rotavirus de los genotipos más comunes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] y contra genotipos de rotavirus raros G8P[4] (gastroenteritis grave) y G12P[6] (cualquier gastroenteritis). Todas estas cepas están circulando por todo el mundo.

Se evaluó en Europa, Latinoamérica, África y Asia la eficacia protectora de la formulación liofilizada de Rotarix™ contra la gastroenteritis grave y de cualquier severidad causada por rotavirus.

La severidad de la gastroenteritis se definió sobre la base de dos criterios diferentes:

- La escala de Vesikari de 20 puntos, que evalúa el cuadro clínico completo de la gastroenteritis por rotavirus tomando en cuenta la severidad y la duración de la diarrea y los vómitos, la severidad de la fiebre y la deshidratación, además de la necesidad de tratamiento;
- La definición del caso clínico en función de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Efectividad

En estudios observacionales, se demostró la efectividad de la vacuna contra la gastroenteritis grave causa de hospitalización debido al rotavirus de los genotipos más comunes G1P, G2P, G3P y G9P así como a los genotipos de rotavirus menos frecuentes G9P y G9P. Todas estas cepas están circulando por todo el mundo.

La Tabla 5 muestra los resultados de varios estudios de caso-control coincidente, llevado a cabo para evaluar la efectividad de Rotarix™ a fin de combatir la gastroenteritis por rotavirus grave que da origen a la hospitalización.

Tabla 5: Efectividad contra la gastroenteritis por rotavirus que da origen a la hospitalización:

Países	Edad	N (casos/	Efectividad después de 2 dosis Hospitalización por RV
--------	------	--------------	--

		controles)	Cepa	Efectividad (%) [IC del 95%]
Países con ingresos altos				
Bélgica	< 4 años	215/276	Todos	90 [81;95]
			G1P[8]	95 [78;99]
			G2P[4]	85 [64;94]
	3-11 m		Todos	91 [75;97]
			G2P[4]	83 [11;96]
Singapur	< 5 años	136/272	Todos	84 [32;96]
			G1P[8]	91 [30;99]
Taiwán	< 3 años	275/1623	Todos	92 [75;98]
			G1P[8]	95 [69;100]
EE.UU.	< 2 años	85/1062	Todos	85 [73;92]
			G1P[8]	88 [68;95]
			G2P[4]	88 [68;95]
	8-11 m		Todos	89 [48;98]
EE.UU.	< 5 años	74/255	G3P[8]	68 [34;85]
Países con ingresos medios				
Bolivia	< 3 años	300/974	Todos	77 [65;84]
			G9P[8]	85 [69;93]
			G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
	6-11 m		Todos	77 [51;89]
			G9P[8]	90 [65;97]
Brasil	< 2 años	115/1481	Todos	72 [44;85]
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brasil	< 3 años	249/249	Todos	76 [58;86]
			G2P[4]	75 [57;86]
	3-11 m		Todos	96 [68;99]
			G2P[4]	95 [66;99]
El Salvador	< 2 años	251/770	Todos	76 [64;84]*
	6-11 m			83 [68;91]
México	< 2 años	9/17	G9P[4]	94 [16;100]
Países con ingresos bajos				
Malawi	< 2 años	81/234	Todos	63 [23;83]

* En pacientes que no recibieron el esquema de vacunación completo, la efectividad después de una dosis fue del 51% (IC del 95%); 26; 67).m: meses

Impacto en la mortalidad:

El impacto de los estudios con Rotarix™ llevados a cabo en Panamá, Brasil y México mostró una disminución en la mortalidad por diarrea de todas las causas, que osciló entre el 22% y el 56% en los niños menores 5 años, en un período de los 2 a los 3 años siguientes a la introducción de la vacuna.

Impacto en la hospitalización:

En un estudio retrospectivo de las bases de datos en Bélgica, llevado a cabo en niños de hasta 5 años de edad, el impacto directo e indirecto de la vacunación con Rotarix™ en hospitalizaciones asociadas al rotavirus varió de un 64% (IC del 95%: 49; 76) a un

80% (IC del 95%: 77; 83) dos años después de la introducción de la vacuna. Estudios similares en Brasil, Australia y El Salvador evidenciaron una reducción del 45 al 88%.

Asimismo, dos estudios del impacto sobre las hospitalizaciones por diarrea de todas las causas llevados a cabo en Latinoamérica mostraron una reducción del 38 al 40%, cuatro años después de la introducción de la vacuna.

NOTA: Los estudios de impacto buscan establecer una relación temporal, aunque no causal, entre la enfermedad y la vacunación.

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:

- Reacciones Adversas
- Sobredosis
- Propiedades Farmacológicas

Nuevas Reacciones Adversas:

Datos de ensayos clínicos

Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes $\geq 1/10$

Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco comunes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10.000$

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix™.

En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix™ a alrededor de 1.900 lactantes. Esos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de la formulación de Rotarix™ (incluyendo la formulación liofilizada como la líquida) a unos 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna Rotarix™ sola (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y tos/rinorrea, no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió Rotarix™ y el grupo que recibió placebo.

Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.

En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se co-administró Rotarix™ con las vacunas pediátricas de rutina, se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea

Poco común: flatulencia, dolor abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Poco común: dermatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo que recibió Rotarix™ en comparación con el grupo que recibió placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

	Rotarix™	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días posteriores a la administración de:	N=31,673	N=31,552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31;3,21)
Invaginación hasta un año de edad:	N=10,159	N=10,010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10;0,81)

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes prematuros

En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de Rotarix™ o placebo a 1.009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 6 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con Rotarix™ en

comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron Rotarix™ y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos de post-comercialización

Trastornos gastrointestinales

Raro: hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Muy raro: invaginación intestinal

Nueva Sobredosis:

Se reportaron algunos casos de sobredosis. En general, el perfil del efecto adverso informado en estos casos fue similar al observado después de la administración de la dosis recomendada de Rotarix®

Nuevas Propiedades Farmacológicas:

Grupo farmacoterapéutico: vacunas virales, código ATC: J07BH01

Farmacodinamia

Eficacia protectora

En ensayos clínicos, se ha demostrado la eficacia contra la gastroenteritis debido al rotavirus de los genotipos más comunes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] y contra genotipos de rotavirus raros G8P[4] (gastroenteritis grave) y G12P (cualquier gastroenteritis). Todas estas cepas están circulando por todo el mundo.

Se evaluó en Europa, Latinoamérica, África y Asia la eficacia protectora de la formulación liofilizada de Rotarix™ contra la gastroenteritis grave y de cualquier severidad causada por rotavirus.

La severidad de la gastroenteritis se definió sobre la base de dos criterios diferentes:

- La escala de Vesikari de 20 puntos, que evalúa el cuadro clínico completo de la gastroenteritis por rotavirus tomando en cuenta la severidad y la duración de la diarrea y los vómitos, la severidad de la fiebre y la deshidratación, además de la necesidad de tratamiento;
- La definición del caso clínico en función de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Efectividad

En estudios observacionales, se demostró la efectividad de la vacuna contra la gastroenteritis grave causa de hospitalización debido al rotavirus de los genotipos más comunes G1P, G2P, G3P y G9P así como a los genotipos de rotavirus menos frecuentes G9P y G9P. Todas estas cepas están circulando por todo el mundo.

La Tabla 5 muestra los resultados de varios estudios de caso-control coincidente, llevado a cabo para evaluar la efectividad de RotarixTM a fin de combatir la gastroenteritis por rotavirus grave que da origen a la hospitalización.

Tabla 5: Efectividad contra la gastroenteritis por rotavirus que da origen a la hospitalización:

Países	Edad	N (casos/ controles)	Efectividad después de 2 dosis Hospitalización por RV	
			Cepa	Efectividad (%) [IC del 95%]
Países con ingresos altos				
Bélgica	< 4 años	215/276	Todos	90 [81;95]
			G1P[8]	95 [78;99]
			G2P[4]	85 [64;94]
	3-11 m		Todos	91 [75;97]
			G2P[4]	83 [11;96]
Singapur	< 5 años	136/272	Todos	84 [32;96]
			G1P[8]	91 [30;99]
Taiwán	< 3 años	275/1623	Todos	92 [75;98]
			G1P[8]	95 [69;100]
EE.UU.	< 2 años	85/1062	Todos	85 [73;92]
			G1P[8]	88 [68;95]
			G2P[4]	88 [68;95]
	8-11 m		Todos	89 [48;98]
EE.UU.	< 5 años	74/255	G3P[8]	68 [34;85]
Países con ingresos medios				
Bolivia	< 3 años	300/974	Todos	77 [65;84]
			G9P[8]	85 [69;93]
			G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
	6-11 m		Todos	77 [51;89]
			G9P[8]	90 [65;97]
Brasil	< 2 años	115/1481	Todos	72 [44;85]
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brasil	< 3 años	249/249	Todos	76 [58;86]
			G2P[4]	75 [57;86]
	3-11 m		Todos	96 [68;99]
			G2P[4]	95 [66;99]
El Salvador	< 2 años	251/770	Todos	76 [64;84]*



	6-11 m			83 [68;91]
México	< 2 años	9/17	G9P[4]	94 [16;100]
Países con ingresos bajos				
Malawi	< 2 años	81/234	Todos	63 [23;83]

* En pacientes que no recibieron el esquema de vacunación completo, la efectividad después de una dosis fue del 51% (IC del 95%); 26; 67).m: meses

Impacto en la mortalidad:

El impacto de los estudios con Rotarix™ llevados a cabo en Panamá, Brasil y México mostró una disminución en la mortalidad por diarrea de todas las causas, que osciló entre el 22% y el 56% en los niños menores 5 años, en un período de los 2 a los 3 años siguientes a la introducción de la vacuna.

Impacto en la hospitalización:

En un estudio retrospectivo de las bases de datos en Bélgica, llevado a cabo en niños de hasta 5 años de edad, el impacto directo e indirecto de la vacunación con Rotarix™ en hospitalizaciones asociadas al rotavirus varió de un 64% (IC del 95%: 49; 76) a un 80% (IC del 95%: 77; 83) dos años después de la introducción de la vacuna. Estudios similares en Brasil, Australia y El Salvador evidenciaron una reducción del 45 al 88%.

Asimismo, dos estudios del impacto sobre las hospitalizaciones por diarrea de todas las causas llevados a cabo en Latinoamérica mostraron una reducción del 38 al 40%, cuatro años después de la introducción de la vacuna.

NOTA: Los estudios de impacto buscan establecer una relación temporal, aunque no causal, entre la enfermedad y la vacunación.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe ajustar el Inserto y la IPP a las Indicaciones aprobadas en el Registro sanitario.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.4.2. FLAGYL® INYECTABLE

Expediente : 19926333
 Radicado : 2017010686
 Fecha : 30/01/2017
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 1mL contiene 5mg de Metronidazol

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles al Metronidazol (infecciones de herida quirúrgica, absceso pélvico, infecciones intraabdominales postoperatorias, Sepsis, osteomielitis, abscesos cerebrales). Tratamiento preventivo de infecciones causadas por gérmenes anaerobios, en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de este tipo de infecciones.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento, antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central.
- Primer trimestre de embarazo, niños menores de dos años, lactancia. adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Durante el tratamiento no debe ingerirse bebidas alcohólicas. úsese exclusivamente con prescripción médica.

El interesado 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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo
- Aprobación de la Información Prescriptiva Flagyl®- Metronidazol - Solución Inyectable - CCDS V12 LRC 24 Octubre 2016. Revisión Diciembre 2016

Nuevas Advertencias:

El Metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

- Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con Metronidazol por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.
- Antecedentes de discrasias sanguíneas.
- Niños menores de dos años.
- Primer trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se han reportado casos de Hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con productos de uso sistémico que contienen Metronidazol. Por lo tanto, en esta población, el Metronidazol debe ser

usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales ó hasta que se alcancen los valores de referencia Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con Metronidazol.

Nuevas Precauciones:

- La administración prolongada de Flagyl® debe ser evaluada
- Si por razones complejas, Metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).
- Flagyl® Debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.
- Debe advertirse al paciente que el Metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del Metronidazol.

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

- **Modificación de Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo**

Nuevas Advertencias:

El Metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas severas del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de agravación neurológica.

- **Los pacientes deben ser informados de no tomar bebidas alcohólicas durante la terapia con Metronidazol por lo menos un día después debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (efecto antabuse).**
- **Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.**
- **Antecedentes de discrasias sanguíneas.**
- **Niños menores de dos años.**
- **Primer trimestre del embarazo.**
- **Lactancia.**

Se han reportado casos de Hepatotoxicidad severa / falla hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con muy rápido inicio después de la iniciación del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con productos de uso sistémico que contienen Metronidazol. Por lo tanto, en esta población, el Metronidazol debe ser usado después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio, y sólo si no hay un tratamiento alternativo disponible.

Las pruebas de función hepática deben realizarse justo antes del inicio de la terapia, durante y después del tratamiento hasta que la función hepática esté en rangos normales ó hasta que se alcancen los valores de referencia Si las pruebas de función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, este debe discontinuarse.

Los pacientes con síndrome de Cockayne deben ser informados de reportar inmediatamente cualquier síntoma de daño hepático potencial a su médico y suspender el tratamiento con Metronidazol.

Nuevas Precauciones:

- La administración prolongada de Flagyl® debe ser evaluada
- Si por razones complejas, Metronidazol debe ser administrado por más tiempo del recomendado usualmente, se debe realizar un examen hematológico con conteo de leucocitos regularmente y los pacientes deben ser controlados por eventos adversos tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, vértigo, ataque convulsivo).
- Flagyl® Debe ser administrado con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.
- Debe advertirse al paciente que el Metronidazol puede oscurecer la orina debido al metabolito del Metronidazol.

En cuanto a la información para prescribir el interesado debe ajustar las indicaciones y contraindicaciones a las aprobadas en el registro sanitario y en la posología retirar lo relacionado a la indicación precisa de “Amebiasis intestinal o hepática severa” ya que la misma no ha sido solicitada para su evaluación.

3.4.3. AUBAGIO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20056290
 Radicado : 2017011539
 Fecha : 31/01/2017
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición: Cada Tableta recubierta contiene 14mg de Teriflunomida

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Contraindicaciones:

Aubagio® está contraindicado en pacientes que padezcan: Hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, leflunomida o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación. Insuficiencia hepática grave. Embarazo. Tratamiento actual con leflunomida.

Precauciones y Advertencias:

- Advertencias:

Efectos hepáticos. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben aubagio. Durante los ensayos controlados con placebo, se produjo un aumento de 3 veces el límite máximo normal (upper limit of normal, uln) o un aumento mayor de las transaminasas hepáticas (alt) en el 6,1 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en el 6,2 % de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron aumentos de 5 veces el uln (alt) o más en el 2,6 % de los pacientes que recibían aubagio y en el 2,2 % de los pacientes que recibían placebo.

Principalmente, estos aumentos se produjeron en el primer año de tratamiento. En los ensayos clínicos, se interrumpió la administración de teriflunomida en los casos en que el aumento de alt triplicaba en dos ocasiones el uln. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad en un plazo de aproximadamente 2 meses luego de interrumpir la administración de aubagio.

Los niveles recientes de transaminasa y bilirrubina deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con aubagio. Durante el tratamiento con aubagio, deben controlarse las enzimas hepáticas, particularmente en pacientes que presenten síntomas que sugieran una disfunción hepática, como orina oscura, ictericia, anorexia, fatiga, dolor abdominal, vómitos o náuseas idiopáticos. Debe interrumpirse la administración de aubagio si se sospecha de una lesión hepática; considere interrumpir la administración de aubagio si se confirma un aumento de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el uln). Los pacientes con hepatopatía preexistente pueden tener un mayor riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas cuando toman aubagio. aubagio está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en el embarazo y en mujeres en edad fértil. Los datos de estudios en animales sugieren que hay riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo mientras toman aubagio. Si se

interrumpe la administración de aubagio, las mujeres deben continuar usando métodos anticonceptivos hasta que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean de 0,25 µg/ml o menos. Se debe informar a las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, que se puede usar un procedimiento de eliminación acelerada para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente. Sin el procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 6 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,25 µg/ml. sin embargo, debido a la variación individual en la eliminación del fármaco, esto puede tomar hasta 2 años. La eliminación rápida puede usarse en cualquier momento luego de haber interrumpido la administración de aubagio. Debe interrumpirse la administración de aubagio durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto de continuar con la administración de aubagio.

- Precauciones:

Efectos en la presión arterial:

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmhg para los 14 mg de teriflunomida y -0,6 mm hg para el placebo.

El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm hg para los 14 mg de aubagio®, y -0,3 mm hg para el placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3 % de los pacientes tratados con 14 mg de aubagio®, en comparación con el 1,8 % tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar la administración de aubagio® y periódicamente en lo sucesivo. el aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con aubagio®.

Infecciones:

en los estudios controlados con placebo de aubagio®, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 14 mg (2,7 %) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,2 %). no obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por klebsiella pneumoniae en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. en estudios clínicos con aubagio®, se observaron la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis.

Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de aubagio®, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con aubagio® y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Indique a los pacientes que reciben aubagio® que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no

deben comenzar el tratamiento con aubagio® hasta que estas se hayan resuelto. No se recomienda el uso de aubagio® en pacientes con inmunodeficiencia de grado intenso, enfermedad de médula ósea, o infecciones de grado intenso no controladas.

Se desconoce la seguridad de aubagio® en pacientes con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico convencional antes de iniciar el tratamiento con aubagio®.

Efectos hematológicos:

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, wbc) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y en el recuento plaquetario de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 14 mg de aubagio®, en comparación con el inicio.

La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y el recuento de glóbulos blancos permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos < $1,5 \times 10^9/l$ en el 16 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de aubagio®, en comparación con el 7 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos < $0,8 \times 10^9/l$ en el 12 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de aubagio®, en comparación con el 6 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Al inicio, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con aubagio® y evaluarse durante este. Deben realizarse controles adicionales en función de los signos y los síntomas que sugieran infección.

Vacunación:

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con aubagio®. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse.

Reacciones Cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización. En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de síndrome de stevens johnson o necrólisis epidérmica tóxica y reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (rness).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a teriflunomida.

Neuropatía periférica:

Se han informado casos de neuropatía periférica en pacientes bajo tratamiento con aubagio®. La mayoría de estos pacientes mejoró luego de suspender el tratamiento con aubagio®. Sin embargo, se registró una amplia variabilidad en el resultado final. Por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió, mientras que otros presentaron síntomas persistentes. Si el paciente bajo tratamiento con aubagio® desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la suspensión de aubagio® y la aplicación de un procedimiento de eliminación acelerada.

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 Precauciones
- Aprobación de la Información Prescriptiva e Inserto actualizada según versión IP-Inserto Aubagio CCDS v4 LRC Aug 25, 2016 Rev Local JAN 26, 2017
- Cambio en la redacción de las indicaciones

Nuevas Precauciones:

Efectos en la presión arterial

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmHg para los 14 mg de teriflunomida y -0,6 mm Hg para el placebo.

El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm Hg para los 14 mg de Aubagio®, y -0,3 mm Hg para el placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3 % de los pacientes tratados con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 1,8 % tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar la administración de Aubagio® y periódicamente en lo sucesivo. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Aubagio®.

Infecciones:

En los estudios controlados con placebo de Aubagio®, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 14 mg (2,7 %)

de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,2 %). No obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. En estudios clínicos con Aubagio®, se observaron la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis. Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de Aubagio®, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con Aubagio® y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado (Ver sección Eliminación). Indique a los pacientes que reciben Aubagio® que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con Aubagio® hasta que estas se hayan resuelto. No se recomienda el uso de Aubagio® en pacientes con inmunodeficiencia de grado intenso, enfermedad de médula ósea, o infecciones de grado intenso no controladas.

Se desconoce la seguridad de Aubagio® en pacientes con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico convencional antes de iniciar el tratamiento con Aubagio®.

Efectos Respiratorios:

En un ajuste post comercialización, ha sido reportada con Aubagio® enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo, neumonitis intersticial aguda, ha sido reportada con Aubagio®.

La enfermedad pulmonar intersticial y complicación de la enfermedad pulmonar intersticial preexistente ha sido reportada durante el tratamiento con Leflunomida.

La enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir de forma aguda en cualquier momento de la terapia con una presentación clínica variable. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser fatal. La aparición o complicación de síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, con o sin fiebre asociada, puede ser una causa de suspensión de la terapia e para investigaciones posteriores según sea necesario. Si la suspensión del medicamento es necesaria, se debe considerar la iniciación de un procedimiento de eliminación acelerado.

Efectos Hematológicos

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y en el recuento plaquetario de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el inicio.

La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y el recuento de glóbulos blancos permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ en el 16 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 7 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos $< 0,8 \times 10^9/l$ en el 12 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 6 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Al inicio, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con Aubagio® y evaluarse durante este. Deben realizarse controles adicionales en función de los signos y los síntomas que sugieran infección.

Vacunación:

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con Aubagio®. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse.

Reacciones Cutáneas:

No se han reportado casos de reacciones cutáneas severas con teriflunomida en los estudios clínicos. Raramente se han reportado casos en la experiencia post comercialización (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica)

En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, muy raros casos de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por su sigla en inglés) han sido reportados.

En caso de estomatitis ulcerativa, la administración de teriflunomida debe ser suspendida, si reacciones en piel y mucosas son observadas que levantan sospechas de reacciones cutáneas generalizadas severas (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Liell) teriflunomida y cualquier otra posibilidad asociada al tratamiento, debe ser discontinuado e iniciar inmediatamente un proceso de eliminación acelerada. En tales casos los pacientes no deben ser expuestos a Teriflunomida.

Nueva Redacción en las indicaciones:

Aubagio® está indicado para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple recidivante.

Con el fin de reducir las exacerbaciones clínicas y el retraso de la acumulación de la discapacidad física.

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

- **Modificación de Precauciones**
- **Cambio en la redacción de las indicaciones**

Nuevas Precauciones:

Efectos en la presión arterial

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmHg para los 14 mg de teriflunomida y -0,6 mm Hg para el placebo.

El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm Hg para los 14 mg de Aubagio®, y -0,3 mm Hg para el placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3 % de los pacientes tratados con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 1,8 % tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar la administración de Aubagio® y periódicamente en lo sucesivo. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Aubagio®.

Infecciones:

En los estudios controlados con placebo de Aubagio®, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 14 mg (2,7 %) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,2 %). No obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. En estudios clínicos con Aubagio®, se observaron la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis. Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de Aubagio®, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con Aubagio® y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado (Ver sección Eliminación). Indique a los pacientes que reciben Aubagio® que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con Aubagio® hasta que estas se hayan resuelto. No se recomienda el uso de Aubagio® en pacientes con inmunodeficiencia de grado intenso, enfermedad de médula ósea, o infecciones de grado intenso no controladas.

Se desconoce la seguridad de Aubagio® en pacientes con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico convencional antes de iniciar el tratamiento con Aubagio®.

Efectos Respiratorios:

En un ajuste post comercialización, ha sido reportada con Aubagio® enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo, neumonitis intersticial aguda, ha sido reportada con Aubagio®.

La enfermedad pulmonar intersticial y complicación de la enfermedad pulmonar intersticial preexistente ha sido reportada durante el tratamiento con Leflunomida.

La enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir de forma aguda en cualquier momento de la terapia con una presentación clínica variable. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser fatal. La aparición o complicación de síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, con o sin fiebre asociada, puede ser una causa de suspensión de la terapia e para investigaciones posteriores según sea necesario. Si la suspensión del medicamento es necesaria, se debe considerar la iniciación de un procedimiento de eliminación acelerado.

Efectos Hematológicos

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y en el recuento plaquetario de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el inicio.

La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y el recuento de glóbulos blancos permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos < $1,5 \times 10^9/l$ en el 16 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 7 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos < $0,8 \times 10^9/l$ en el 12 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de Aubagio®, en comparación con el 6 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Al inicio, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con Aubagio® y evaluarse durante este. Deben realizarse controles adicionales en función de los signos y los síntomas que sugieran infección.

Vacunación:

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición)

fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con Aubagio®. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse.

Reacciones Cutáneas:

No se han reportado casos de reacciones cutáneas severas con teriflunomida en los estudios clínicos. Raramente se han reportado casos en la experiencia post comercialización (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica)

En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, muy raros casos de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por su sigla en inglés) han sido reportados.

En caso de estomatitis ulcerativa, la administración de teriflunomida debe ser suspendida, si reacciones en piel y mucosas son observadas que levantan sospechas de reacciones cutáneas generalizadas severas (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica toxica-síndrome de Liell) teriflunomida y cualquier otra posibilidad asociada al tratamiento, debe ser discontinuado e iniciar inmediatamente un proceso de eliminación acelerada. En tales casos los pacientes no deben ser expuestos a Teriflunomida.

Nueva Redacción en las indicaciones:

Aubagio® está indicado para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple recidivante.

Con el fin de reducir las exacerbaciones clínicas y el retraso de la acumulación de la discapacidad física.

Adicionalmente, la Sala, considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las Contraindicaciones, Advertencias, Interacciones y Reacciones adversas aprobadas mediante concepto emitido en Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.10. Además, se recomienda allegar los dos documentos debidamente identificados (Inserto e Información para prescribir), ya que solo se anexó un documento identificado como Información para prescribir en su solicitud de evaluación.

3.4.4. AFINITOR 2.5 mg TABLETAS AFINITOR 5 mg TABLETAS AFINITOR 10 mg TABLETAS

AFINITOR 2 mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR 3 mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR 5 mg TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20032740/20015216/20015207/ 20066492/20066493/20066491
 Radicado :2017015563/ 2017015570/2017015568/ 2017015571/2017015566/
 2017015565
 Fecha : 08/02/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta contiene 25mg de Everolimus
- Cada Tableta contiene 5mg de Everolimus
- Cada Tableta contiene 10mg de Everolimus
- Cada Tableta Dispersable contiene 2mg de Everolimus (RAD N estabilizado con 0.2% de BHT)
- Cada Tableta Dispersable contiene 3mg de Everolimus (RAD N estabilizado con 0.2% de BHT)
- Cada Tableta Dispersable contiene 5mg de Everolimus (RAD N estabilizado con 0.2% de BHT)

Forma Farmacéutica: Tableta / Tableta Dispersable

Indicaciones:

Afinitor en comprimidos está indicado para el tratamiento de:

- Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales (cm-rh+), en asociación con un inhibidor de la aromatasas después de una hormonoterapia.
- pacientes con tumores neuroendocrinos (tne) avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.
- pacientes con carcinoma avanzado de células renales (ccr), únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos una terapia anti-vegf (inhibidor de tirosin quinasa o bevacizumab).
- pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (cet) asociado a un angiomiolipoma (aml) renal que no requiera cirugía inmediata.

Afinitor en comprimidos y afinitor en comprimidos dispersables están indicados para el tratamiento de: Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (cet) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) que no requiera cirugía inmediata.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Neumonitis No Infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la neumopatía intersticial) en pacientes que tomaban afinitor. Algunos de ellos fueron severos y, en raras ocasiones, mortales.

Se debe considerar un posible diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. En el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa, deben descartarse las infecciones oportunistas como la neumonía por pneumocystis jirovecii.

Se debe pedir al paciente que comunique sin demora cualquier nuevo síntoma respiratorio o empeoramiento de los ya existentes.

Los pacientes que muestren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa pero permanezcan asintomáticos o con síntomas leves pueden continuar su tratamiento con afinitor sin modificar la dosis.

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren.

Puede resultar necesario el uso de corticoesteroides. La administración de afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, se interrumpirá el tratamiento con afinitor hasta que la neumonitis pase a ser de grado 1 o menor. La administración de afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente, según las circunstancias clínicas del paciente. Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa de grado 3, se estudiará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con afinitor. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4 se debe suspender definitivamente el tratamiento con afinitor. Puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Si el paciente requiere corticoesteroides para el tratamiento de una neumonitis no infecciosa, debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por p. jirovecii.

También se ha descrito la aparición de neumonitis con dosis reducidas.

Infecciones:

afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones locales y sistémicas (entre las que figuran neumonías y otras bacteriosis, micosis invasoras como aspergilosis, candidiasis o neumonía por pneumocystis jirovecii y virosis como la reactivación del virus de la hepatitis b) en pacientes tratados con afinitor.

Algunas de esas infecciones fueron severas (p. ej., provocaron una septicemia o una insuficiencia respiratoria o hepática) y, ocasionalmente, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infecciones con afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de afinitor.

Si se diagnostica una micosis sistémica invasiva, suspenda la administración de afinitor e inicie un tratamiento antimicótico apropiado.

Se han descrito casos de neumonía por pneumocystis jirovecii, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con everolimus.

La neumonía por p. jirovecii puede estar asociada a la administración concomitante de corticoesteroides u otros inmunodepresores. Debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por p. jirovecii si el paciente debe recibir simultáneamente corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad:

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria), entre otros.

Angioedema en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

El tratamiento simultáneo con IECA puede incrementar el riesgo de angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Úlceras bucales:

Se han observado úlceras bucales, estomatitis y mucositis bucal en pacientes tratados con afinitor. En estas situaciones se recomiendan los tratamientos tópicos, evitando no

obstante los colutorios que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo, ya que pueden agravar el problema. No se deben utilizar antimicóticos salvo que se haya diagnosticado una micosis.

Casos de insuficiencia renal:

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con afinitor.

Se debe vigilar la función renal de los pacientes, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan deteriorarla.

Vigilancia y pruebas de laboratorio:

Función renal:

Se han notificado aumentos, generalmente leves, de la creatinina sérica, así como proteinuria en pacientes tratados con afinitor. se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye la determinación del nitrógeno ureico en sangre (bun), la proteinuria o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Glucemia:

Se ha observado hiperglucemia en pacientes en tratamiento con afinitor. Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Se recomienda una vigilancia más frecuente en los pacientes que, además de afinitor, reciban otros fármacos que puedan causar hiperglucemia. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con afinitor.

Lípidos en sangre:

Se han observado casos de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, entre otros) en pacientes en tratamiento con afinitor. Se recomienda vigilar la colesterolemia y la trigliceridemia antes de comenzar el tratamiento con afinitor, y periódicamente durante dicho tratamiento, así como instaurar el tratamiento médico pertinente en caso necesario.

Parámetros hemáticos:

Se ha observado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, plaquetas y neutrófilos en pacientes en tratamiento con afinitor. Se aconseja la vigilancia del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Interacciones farmacológicas:

Se debe evitar la administración de afinitor con inhibidores potentes del cyp3a4 o de la glucoproteína p (pgp).

Se debe tener cautela a la hora de administrar afinitor con inhibidores moderados del cyp3a4 o de la pgp. Si fuera preciso administrar afinitor con un inhibidor moderado del cyp3a4 o de la pgp, se supervisará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y, en caso necesario, se reducirá la dosis de afinitor.

Se debe evitar la administración de afinitor con inductores potentes del cyp3a4 o de la pgp.

Si debe administrarse afinitor junto con un inductor potente del cyp3a4 o de la pgp, deberá vigilarse estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de afinitor si este se administra con inductores potentes del cyp3a4 o de la pgp por no ser posible recurrir a un tratamiento alternativo.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar afinitor con sustratos del cyp3a4 orales de margen terapéutico reducido, pues cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Si afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos adversos descritos en el prospecto del sustrato en cuestión.

Disfunción hepática: Se ha observado una mayor exposición al everolimus en pacientes con disfunción hepática leve (clase a de child-pugh), moderada (clase b de child-pugh) o severa (clase c de child-pugh).

En caso de disfunción hepática severa (grado c de child-pugh), no se recomienda el uso de afinitor para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, el carcinoma avanzado de células renales ni el CET asociado a un angiomiolipoma renal, salvo que el posible beneficio justifique el riesgo.

no se recomienda tratar con afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a un ASCG que presenten disfunción hepática (grados a, b o c de Child-Pugh), ni tampoco a pacientes mayores de 18 años con disfunción hepática severa (grado c de Child-Pugh).

Vacunas:

Durante el tratamiento con afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos, así como el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas. En el caso de los pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento inmediato, antes de comenzar el

tratamiento se administrarán todas las vacunas de virus vivos recomendadas por el calendario de vacunación infantil de conformidad con las normas terapéuticas vigentes.

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 Advertencias y Precauciones
- Modificación Posológica
- Modificación en la sección de embarazo y lactancia
- Modificación sobre datos de toxicidad preclínica
- Aprobación del Inserto para el usuario/ prospecto Internacional Ref. No. 2016-PSB/GLC-0853-s del 05 de Diciembre de 2016
- Aprobación de la Declaración sucinta (BSS) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0853-s del 05 de Diciembre de 2016.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase farmacológica común a todos los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la enfermedad pulmonar intersticial) en pacientes que tomaban Afinitor. Algunos de ellos fueron severos y, en raras ocasiones, mortales.

Se debe considerar un posible diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. En el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa, deben descartarse las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se debe pedir al paciente que comunique sin demora cualquier nuevo síntoma respiratorio o empeoramiento de los ya existentes.

Los pacientes que muestren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa, pero permanezcan asintomáticos o con síntomas leves, pueden continuar su tratamiento con Afinitor sin modificar la dosis.

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Puede resultar necesario el uso de corticoesteroides. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, se interrumpirá el tratamiento con Afinitor hasta que la neumonitis pase a ser de grado 1 o menor. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente, según las circunstancias clínicas del paciente. Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa de grado 3, se estudiará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4 se debe suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. Puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Si el paciente requiere corticoesteroides para el tratamiento de una neumonitis no infecciosa, debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii*.

También se ha descrito la aparición de neumonitis con dosis reducidas

Infecciones

Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones locales y sistémicas —entre las que figuran neumonías y otras bacteriosis, micosis invasoras como aspergilosis, candidiasis o neumonía por *P. jirovecii* y virosis como la reactivación del virus de la hepatitis B— en pacientes tratados con Afinitor. Algunas de esas infecciones fueron severas (p. ej., provocaron una sepsis o una insuficiencia respiratoria o hepática) y, ocasionalmente, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infecciones con Afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con Afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con Afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de Afinitor.

Si se diagnostica una micosis sistémica invasora, suspenda la administración de Afinitor e inicie un tratamiento antimicótico apropiado.

Se han descrito casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con everolimus. La neumonía por *P. jirovecii* puede estar asociada a la administración concomitante de corticoesteroides u otros inmunodepresores. Debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii* si el paciente debe recibir simultáneamente corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar), entre otros.

Angioedema en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

El tratamiento simultáneo con IECA puede incrementar el riesgo de angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar).

Estomatitis

La estomatitis (término que comprende las úlceras orales y la mucositis oral) es la reacción adversa notificada con más frecuencia en los pacientes tratados con Afinitor. Suele aparecer en las primeras 8 semanas de tratamiento. En caso de estomatitis se recomiendan los tratamientos tópicos, evitando no obstante los productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo, ya que pueden agravar el problema. No se deben utilizar antimicóticos salvo que se haya diagnosticado una micosis. En un estudio de un solo grupo realizado con 92 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama se administró en forma de colutorio una solución oral de corticoesteroides sin alcohol etílico durante las primeras 8 semanas de tratamiento con Afinitor y exemestano, y se observó una reducción clínicamente significativa de la incidencia y la severidad de las estomatitis

Casos de insuficiencia renal:

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con Afinitor. Se debe vigilar la función renal de los pacientes, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan deteriorarla

Vigilancia y pruebas de laboratorio

Función renal

Se han notificado aumentos, generalmente leves, de la creatinina sérica, así como proteinuria en pacientes tratados con Afinitor. Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye la determinación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), la proteinuria o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Glucemia

Se ha observado hiperglucemia en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento. Se recomienda una vigilancia más frecuente

en los pacientes que, además de Afinitor, reciban otros fármacos que puedan causar hiperglucemia. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor.

Lípidos en sangre

Se han observado casos de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, entre otros) en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se recomienda vigilar la colesterolemia y la trigliceridemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor, y periódicamente durante dicho tratamiento, así como instaurar el tratamiento médico pertinente en caso necesario.

Parámetros hemáticos

Se ha observado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, plaquetas y neutrófilos en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja solicitar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Interacciones

Se debe evitar la administración de Afinitor con inhibidores potentes de la CYP3A4 o de la gpP. Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP. Si fuera preciso administrar Afinitor con un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, se supervisará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y, en caso necesario, se reducirá la dosis de Afinitor.

Se debe evitar la administración de Afinitor con inductores potentes de la CYP3A4 o de la gpP. Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente de la CYP3A4 o de la gpP, deberá vigilarse estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Afinitor si este se administra con inductores potentes de la CYP3A4 o de la gpP por no ser posible recurrir a un tratamiento alternativo.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar Afinitor con sustratos de la CYP3A4 orales de margen terapéutico reducido, pues cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Si Afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos adversos descritos en el prospecto del sustrato en cuestión.

Disfunción hepática

Se ha observado una mayor exposición al everolimus en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh). No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes de ≥ 18 años

que presenten disfunción hepática severa (grado C de Child-Pugh), salvo que el posible beneficio justifique el riesgo

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a ASCG que presenten disfunción hepática (grados A, B o C de Child-Pugh).

Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos, así como el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas. En el caso de los pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento inmediato, antes de comenzar el tratamiento se administrarán todas las vacunas de virus vivos recomendadas por el calendario de vacunación infantil de conformidad con las directrices nacionales en materia de vacunación.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

La cicatrización deficiente de heridas es un efecto general de los derivados de la rapamicina, entre ellos el everolimus, por lo que se impone la cautela al utilizar Afinitor en el período periquirúrgico. ”

Modificaciones posológicas:

El cambio se evidencia en la columna “Severidad” que hace referencia a la adición de recomendaciones de manejo para cambios hematológicos (trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril), así:

Tabla 1 Ajuste posológico de Afinitor y recomendaciones en caso de reacciones adversas:

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 Asintomática, solo se hacen evaluaciones clínicas o diagnósticas;	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar las medidas de vigilancia pertinentes.
	Grado 2 Sintomática, precisa intervención farmacológica; dificulta las AIVD ^c	Contemplar la interrupción del tratamiento, descartar una infección y valorar el empleo de corticoesteroides hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si el paciente no se recupera en 4 semanas, suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 3 Síntomas severos; limitación de las ABVD ^c ; precisa oxigenoterapia	Suspender el tratamiento hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 . Descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 4 Insuficiencia respiratoria; con riesgo vital; precisa intervención urgente (p. ej., traqueotomía o intubación)	Suspender el tratamiento, descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides.
Estomatitis	Grado 1 Asintomática o síntomas leves; no precisa intervención	No es preciso ajustar la dosis. Tratar con un colutorio que no contenga alcohol etílico o enjuagues con solución salina (0,9%) varias veces al día.
	Grado 2 Dolor moderado; no dificulta la ingestión; se precisa dieta blanda	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si vuelve a aparecer una estomatitis de grado 2, interrumpir la administración hasta que sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 3 Dolor severo; dificulta la ingestión	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Otras reacciones adversas no hemáticas (excluidas las reacciones adversas metabólicas)	Grado 1	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la

	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Reacciones adversas metabólicas (p. ej., hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor. Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Trombocitopenia (disminución de la cifra de plaquetas)	Grado 1 ($< \text{LIN}^e - 75\,000/\text{mm}^3$; $< \text{LIN}^e - 75,0 \times 10^9/\text{l}$)	No es preciso ajustar la dosis.
	Grado 2 ($< 75\,000 - 50\,000/\text{mm}^3$; $< 75,0 - 50,0 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 3 ($< 50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$; $< 50,0 - 25,0 \times 10^9/\text{l}$) \odot	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 4 ($< 25\,000/\text{mm}^3$; $< 25,0 \times 10^9/\text{l}$)	
Neutropenia (disminución de la cifra de neutrófilos)	Grado 1 ($< \text{LIN}^e - 1500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN}^e - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) \odot	No es preciso ajustar la dosis.
	Grado 2 ($< 1500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$)	
	Grado 3 ($< 1000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.

^a Descripción de la severidad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.
Los grados de severidad corresponden a los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE, versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los Estados Unidos.
^b Si es preciso disminuir la dosis, se propone una reducción aproximada del 50% respecto a la dosis administrada hasta el momento.
^c AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ABVD: actividades básicas de la vida diaria
^d Evítase el uso de productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo para tratar la estomatitis, ya que pueden agravar las úlceras bucales.
^e Límite inferior de la normalidad (LIN)
^f Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

CET asociado a ASCG: Pacientes mayores de 18 años

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 11 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): el 50% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente de 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus»). Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por CET asociado a ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inhibidores de la CYP3A4 o la gpP, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). Se medirán las concentraciones mínimas aproximadamente 2 semanas después de iniciar o modificar la coadministración de inductores de la CYP3A4 o la gpP. La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en el caso de pacientes con CET y ASCG, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Dosis omitidas: Afinitor se puede tomar hasta 6 horas después de la hora habitual. Si pasaron más de 6 horas, debe omitirse la dosis de ese día y al día siguiente se debe tomar la dosis de Afinitor a la hora habitual. No debe tomarse una dosis doble para compensar la omitida.

Descripción de algunas de las reacciones adversas

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe prever que se produzca una reactivación de las infecciones durante los períodos de inmunodepresión.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de insuficiencia renal (algunos con desenlace mortal) y proteinuria. Se recomienda vigilar la función renal

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de amenorrea (incluida la amenorrea secundaria).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de los cuales han resultado mortales.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento se han descrito casos de angioedema, con o sin administración simultánea de un IECA.

En un estudio de fase IV, de un solo grupo, realizado en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales y negatividad del HER2 ($N = 92$), con el ánimo de reducir la incidencia y la severidad de la estomatitis se administró a las pacientes por vía tópica una solución oral de 0,5 mg/5 ml de dexametasona sin alcohol etílico (10 ml aplicados en forma de enjuague bucal durante 2 minutos, sin tragar el producto, cuatro veces al día durante 8 semanas) desde el comienzo del tratamiento con Afinitor (10 mg/día) y exemestano (25 mg/día). No debían ingerirse alimentos ni bebidas durante al menos la hora siguiente a haber escupido la solución oral de dexametasona después del enjuague. Al cabo de 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado ≥ 2 fue del 2,4% ($n = 2/85$ pacientes evaluables), que es menor que la incidencia histórica (27,4%; $n = 132/482$) procedentes del estudio de fase III realizado en esta población clínica (BOLERO-2). La incidencia de estomatitis de grado 1 fue del 18,8% ($n = 16/85$) y no hubo casos de estomatitis de grado 3 o 4. El perfil toxicológico observado en este estudio coincidió en general con el ya determinado para el everolimus en los pacientes oncológicos y con CET, a excepción de la candidiasis oral, que se notificó en el 2,2% ($n = 2/92$) de las pacientes de este estudio y en el 0,2% ($n = 1/482$) de las pacientes del BOLERO-2.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear
Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Afinitor en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción, entre ellos embriotoxicidad y fetotoxicidad. Afinitor no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos en animales

La administración a ratas hembra de dosis orales de everolimus $\geq 0,1$ mg/kg (que corresponde aproximadamente al 4% del AUC_{0-24h} en los pacientes que reciben la dosis diaria de 10 mg) determinó una mayor incidencia de pérdidas embrionarias preimplantatorias. El everolimus atravesó la barrera placentaria y resultó tóxico para el producto de la concepción. En las ratas, el everolimus causó embriotoxicidad y fetotoxicidad con una exposición sistémica inferior al nivel terapéutico. Ello se reflejó en la mortalidad y el menor peso fetal. Con dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg se apreció una mayor incidencia de malformaciones y anomalías óseas (por ejemplo, hendidura esternal). En el conejo se observó embriotoxicidad en forma de un aumento de las resorciones tardías que se produjo con la dosis oral de 0,8 mg/kg (9,6 mg/m²). Con respecto a la superficie corporal, dicha dosis supone alrededor de 1,6 veces la dosis diaria de 10 mg recomendada para los adultos o la mediana de la dosis que recibieron los pacientes de ASCG, y 1,3 veces la mediana de la dosis que recibieron los pacientes con CET y epilepsia refractaria. En la rata, la administración del everolimus a machos no se tradujo en efectos adversos de tipo embriofetal.

Datos en humanos

Se han comunicado casos de exposición al everolimus durante la gestación, tanto a través de la madre como del padre (embarazo de la pareja de un varón tratado con everolimus). No se han notificado anomalías congénitas. En algunos casos, las gestaciones evolucionaron sin incidencias y nacieron bebés normales sanos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el everolimus se elimina en la leche humana. No se han descrito casos de exposición al everolimus durante la lactancia en seres humanos. Sin embargo, en los estudios con ratas se observó que el everolimus y sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche materna y alcanzaban una concentración 3,5 veces superior a la observada en el suero materno.

En consecuencia, las mujeres tratadas con Afinitor no deben amamantar durante el tratamiento ni en las 2 semanas posteriores a la última dosis.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

A las mujeres con capacidad para procrear se les deberá informar de que los estudios con animales indican que Afinitor es perjudicial para el feto. Las mujeres con vida sexual activa y capacidad para procrear deben usar un método anticonceptivo de gran eficacia (es decir, uno que se traduzca en una tasa anual de embarazos de <1% cuando se usa correctamente) mientras estén recibiendo Afinitor y en las 8 semanas posteriores a la finalización del tratamiento. No se debe prohibir a los varones que estén tomando Afinitor que traten de tener descendencia.

Infecundidad

Ambos sexos

Datos en animales

En los estudios de la función reproductiva en animales, la fecundidad de las hembras no se vio afectada, aunque se observaron pérdidas preimplantacionales. En rata macho se apreció una alteración de la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg o mayores, mientras que con la dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de espermatozoides y de la concentración plasmática de testosterona. Los valores citados se sitúan dentro del intervalo de exposición terapéutica (52 ng·h/ml y 414 ng·h/ml, respectivamente, frente a la exposición de 560 ng·h/ml en seres humanos con la dosis de 10 mg/día) y provocaron una disminución de la fecundidad masculina. Hubo signos de reversibilidad.

Datos en humanos

El tratamiento con everolimus puede reducir la fecundidad masculina y femenina. En pacientes tratadas con everolimus se han observado irregularidades menstruales, amenorrea secundaria y un desequilibrio asociado entre la lutropina u hormona luteinizante (LH) y la folitropina u hormona foliculoestimulante (FSH), mientras que en varones tratados con everolimus se han observado valores sanguíneos elevados de FSH y LH, valores sanguíneos disminuidos de testosterona y azoospermia.

Estudios Clínicos

Complejo de esclerosis tuberosa (CET) asociado a angiomiolipoma renal

En el estudio multicéntrico de fase III EXIST-2 (CRAD001M2302), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor con un placebo en pacientes con CET asociado a angiomiolipoma ($n = 113$) o con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica asociada a un angiomiolipoma ($n = 5$). Se repartió aleatoriamente a los pacientes (en proporción 2:1) para recibir Afinitor en comprimidos o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos un angiomiolipoma con diámetro máximo igual o superior a 3 cm, determinada mediante tomografía computadorizada o resonancia magnética (según la evaluación local de los datos radiológicos).

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta del angiomiolipoma según una evaluación centralizada e independiente de los datos radiológicos. El análisis se estratificó según el uso o no de antiepilépticos inductores de enzimas (AEIE) en el momento de la aleatorización.

Los criterios de valoración secundarios más importantes fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma y la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas. En total, se aleatorizaron 118 pacientes: 79 asignados al grupo que recibió 10 mg de Afinitor al día y 39 asignados al grupo del placebo. Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas iniciales y los antecedentes de tratamientos antiangiomiolipómicos. La mediana de la edad era de 31 años (intervalo: 18-61; el 46,6% tenían menos de 30 años en el momento de su inclusión en el estudio), el 33,9% eran varones y el 89,0% eran de raza blanca. De los pacientes incluidos en el estudio, el 83,1% presentaba angiomiolipomas ≥ 4 cm (el 28,8% presentaba angiomiolipomas ≥ 8 cm), el 78,0% presentaba angiomiolipomas bilaterales y el 39,0% había sido sometido a una nefrectomía o una embolización renal; el 96,6% tenía lesiones cutáneas al inicio y el 44,1% mostraba lesiones significativas de ASCG (es decir, tenía como mínimo un ASCG ≥ 1 cm de diámetro mayor).

La mediana de la duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 48,1 semanas (intervalo: 2-115) en los pacientes del grupo de Afinitor y de 45,0 semanas (intervalo: 9-115) en los que recibieron el placebo.

Los resultados indicaron que Afinitor fue superior al placebo en cuanto al criterio principal de valoración, esto es, la mejor respuesta global del angiomiolipoma ($p < 0,0001$); la diferencia observada fue clínicamente importante y estadísticamente significativa. La mejor tasa global de respuesta fue del 41,8% (IC del 95%: 30,8-53,4) en el grupo de Afinitor y del 0% (IC del 95%: 0,0-9,0) en el del placebo (véase la Tabla 10). Ninguno de los pacientes que recibieron Afinitor necesitó cirugía o embolización, pero uno de los del grupo del placebo necesitó embolización renal bilateral.

Una vez que se reconoció que el tratamiento con everolimus era superior al placebo, se permitió que los pacientes inicialmente tratados con el placebo recibieran everolimus en caso de progresión del angiomiolipoma. En el momento del análisis final (4 años después de asignar aleatoriamente al último paciente), la mediana de la duración de la exposición al everolimus era de 204,1 semanas (intervalo: 2-278). La mejor tasa global de respuesta del angiomiolipoma había aumentado al 58,0% (IC del 95%: 48,3-67,3) con una tasa de enfermedad estable del 30,4%.

Entre los pacientes tratados con everolimus durante el estudio no se notificó ningún caso de nefrectomía relacionada con un angiomiolipoma y solo se notificó un caso de embolización renal.

Tabla 10 EXIST-2: respuesta del angiomiolipoma

	Análisis principal ³			Análisis final ⁴
	Afinitor N = 79	Placebo N = 39	Valor de p	Afinitor N = 112
Tasa de respuesta del angiomiolipoma^{1,2}, %	41,8	0	<0,0001	58,0
IC del 95%	(30,8; 53,4)	(0,0; 9,0)		(48,3; 67,3)
Mejor respuesta global del angiomiolipoma (%)				
Respuesta	41,8	0		58,0
Enfermedad estable	40,5	79,5		30,4
Progresión	1,3	5,1		0,9
No valorable	16,5	15,4		10,7

¹ Según la evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos.

² Las respuestas de los angiomiolipomas se confirmaron con una tomografía repetida. La respuesta se definió como: $\geq 50\%$ de reducción en la suma del volumen de los angiomiolipomas con respecto al inicio, más la ausencia de un nuevo angiomiolipoma con diámetro máximo $\geq 1,0$ cm, más ningún aumento del volumen renal $>20\%$ desde el nadir, más la ausencia de hemorragias de grado ≥ 2 vinculadas al angiomiolipoma.

³ Análisis principal del período con doble enmascaramiento.

⁴ En el análisis final se incluyen los pacientes procedentes del grupo de placebo; la mediana de duración de la exposición al everolimus fue de 204,1 semanas.

En el análisis principal de la eficacia se observaron efectos terapéuticos concordantes (que variaban entre el 31% y el 63% de los pacientes que presentaban respuesta en el grupo de Afinitor frente al 0% del grupo del placebo) en todos los subgrupos evaluados (p. ej., uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico, <30 años y ≥ 30 años y raza).

En el análisis principal, la reducción del volumen del angiomiolipoma se observó en el 95,5% de los pacientes del grupo de Afinitor frente al 59,4% de los pacientes del grupo del placebo.

En el análisis final, la reducción del volumen del angiomiolipoma mejoró con el tratamiento prolongado con Afinitor. En las semanas 12, 96 y 192 se observaron reducciones de volumen del 30% o más en un 75,0% (78/104), un 80,6% (79/98) y un 85,2% (52/61) de los pacientes tratados, respectivamente. Análogamente, en esas mismas semanas se observaron reducciones de volumen del 50% o más en un 44,2% (46/104), un 63,3% (62/98) y un 68,9% (42/61) de los pacientes tratados, respectivamente.

Afinitor se asoció a una prolongación clínicamente importante y estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma (CRI: 0,08;

IC del 95%: 0,02-0,37; $p < 0,0001$) en el análisis principal. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma fue de 11,4 meses en el grupo del placebo, y no se llegó a alcanzar en el de Afinitor. Se observó progresión en el 3,8% (3/79) de los pacientes del grupo de Afinitor, frente al 20,5% (8/39) de los del grupo del placebo. Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 98,4% en el grupo de Afinitor y del 83,4% en el del placebo. En el momento del análisis final aún no se había alcanzado la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma. Se observó progresión del angiomiolipoma en el 14,3% de los pacientes (16/112). Las tasas de supervivencia sin progresión del angiomiolipoma estimadas a los 24 meses y a los 48 meses fueron del 91,6% (IC del 95%: 84,0%-95,7%) y 83,1% (IC del 95%: 73,4%-89,5%), respectivamente.

En el análisis principal, Afinitor también se asoció a mejoras clínica y estadísticamente significativas de la respuesta de las lesiones cutáneas ($p = 0,0002$), con tasas de respuesta del 26,0% (20/77) (IC del 95%: 16,6-37,2) en el grupo de Afinitor y del 0% (0/37) (IC del 95%: 0,0-9,5) en el grupo del placebo. En el análisis final, la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas aumentó al 68,2% (73/107) (IC del 95%: 58,5%-76,9%), con un paciente que presentó una respuesta clínica completa confirmada y ningún paciente con enfermedad progresiva como mejor respuesta.

En un análisis exploratorio de pacientes con CET asociado a angiomiolipoma que también presentaban un ASCG, la tasa de respuesta del ASCG (proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ del tamaño de las lesiones con respecto al tamaño inicial en ausencia de progresión) fue del 10,3% (4/39) en el grupo del everolimus en el análisis principal (frente a ninguna respuesta en los 13 pacientes con una lesión ASCG inicial que fueron aleatorizados al grupo del placebo) y aumentó al 48,0% (24/50) en el análisis final.

En el EXIST-2, 12 de los 16 pacientes evaluables para los cuales se determinó el volumen del angiomiolipoma hasta 1 año después de la interrupción del tratamiento con everolimus presentaron un aumento del volumen tumoral con respecto a la última determinación de dicho volumen efectuada antes de la interrupción, aunque el volumen del angiomiolipoma no fue mayor que el medido en la visita inicial. De esos 16 pacientes evaluables, 2 presentaron progresión angiomiolipómica —según la definición del protocolo— debido a hemorragia relacionada con el angiomiolipoma ($n = 1$) y aumento del volumen renal ($n = 1$). Estas observaciones indican que, en la mayoría de los pacientes, para lograr una reducción continuada y clínicamente significativa del volumen del angiomiolipoma es necesario no interrumpir el tratamiento.

Nuevos Datos sobre toxicidad preclínica:

Se evaluó la toxicidad preclínica del everolimus en ratones, ratas, cerdos enanos, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor femenino y masculino en varias especies (degeneración tubular testicular, reducción de

la cantidad de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina); los pulmones en ratones y ratas (aumento de macrófagos alveolares), y los ojos solo en ratas (opacidades en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron alteraciones renales de menor importancia en las ratas (empeoramiento del depósito de lipofuscina en el epitelio tubular asociado a la edad, mayor frecuencia de hidronefrosis) y los ratones (agravamiento de las lesiones de fondo). No hubo signos de nefrotoxicidad en los monos ni en los cerdos enanos.

El everolimus parece agravar espontáneamente las enfermedades de fondo (miocarditis crónica en las ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Coxsackie en los monos, coccidiosis del tubo digestivo en los cerdos enanos, lesiones cutáneas en los ratones y los monos). Estos efectos se observaron por lo general con una exposición sistémica que se ubicaba dentro del intervalo terapéutico o lo excedía, salvo en las ratas, en las que ocurrieron con una exposición inferior al intervalo terapéutico debido a la elevada distribución hística.

En los estudios de toxicidad en crías de rata con diferentes dosis, siendo la más baja de 0,15 mg/kg/d, las manifestaciones de toxicidad sistémica comprendieron la reducción de la ganancia ponderal y del consumo de alimentos, y el retraso en el logro de algunos hitos del desarrollo para todas las dosis; se observó una recuperación total o parcial tras suspender la administración. Con la posible excepción del efecto observado específicamente en el cristalino de las ratas (al que resultaron más sensibles las crías), parece que no existe una diferencia significativa entre las crías y los animales adultos en materia de sensibilidad a los efectos adversos del everolimus con dosis de entre 0,5 y 5 mg/kg al día. No se observaron signos de toxicidad relevantes en crías de mono con dosis de hasta 0,5 mg/kg/d durante 4 semanas.

Los estudios de genotoxicidad en los que se usaron criterios de genotoxicidad pertinentes no revelaron indicios de actividad clastógena ni mutágena. La administración de everolimus durante un período de hasta 2 años a ratones y ratas tampoco reveló indicios de poder cancerígeno, incluso cuando se utilizaron las dosis más elevadas que dieron lugar a una exposición 3,9 mayor o 0,2 veces menor, respectivamente, que la exposición clínica estimada para una dosis de 10 mg.

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 Advertencias y Precauciones**
- **Modificación Posológica**
- **Modificación en la sección de embarazo y lactancia**
- **Modificación sobre datos de toxicidad preclínica**

- Inserto para el usuario/ prospecto Internacional Ref. No. 2016-PSB/GLC-0853-s del 05 de Diciembre de 2016
- Declaración sucinta (BSS) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0853-s del 05 de Diciembre de 2016.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase farmacológica común a todos los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la enfermedad pulmonar intersticial) en pacientes que tomaban Afinitor. Algunos de ellos fueron severos y, en raras ocasiones, mortales.

Se debe considerar un posible diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. En el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa, deben descartarse las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se debe pedir al paciente que comunique sin demora cualquier nuevo síntoma respiratorio o empeoramiento de los ya existentes.

Los pacientes que muestren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa, pero permanezcan asintomáticos o con síntomas leves, pueden continuar su tratamiento con Afinitor sin modificar la dosis.

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Puede resultar necesario el uso de corticoesteroides. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, se interrumpirá el tratamiento con Afinitor hasta que la neumonitis pase a ser de grado 1 o menor. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente, según las circunstancias clínicas del paciente. Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa de grado 3, se estudiará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4 se debe suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. Puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Si el paciente requiere corticoesteroides para el tratamiento de una neumonitis no infecciosa, debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii*.

También se ha descrito la aparición de neumonitis con dosis reducidas

Infecciones

Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones locales y sistémicas —entre las que figuran neumonías y otras bacteriosis, micosis invasoras como aspergilosis, candidiasis o neumonía por *P. jirovecii* y virosis como la reactivación del virus de la hepatitis B— en pacientes tratados con Afinitor. Algunas de esas infecciones fueron severas (p. ej., provocaron una sepsis o una insuficiencia respiratoria o hepática) y, ocasionalmente, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infecciones con Afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con Afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con Afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de Afinitor.

Si se diagnostica una micosis sistémica invasora, suspenda la administración de Afinitor e inicie un tratamiento antimicótico apropiado.

Se han descrito casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con everolimus. La neumonía por *P. jirovecii* puede estar asociada a la administración concomitante de corticoesteroides u otros inmunodepresores. Debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii* si el paciente debe recibir simultáneamente corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar), entre otros.

Angioedema en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

El tratamiento simultáneo con IECA puede incrementar el riesgo de angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin dificultad para respirar).

Estomatitis

La estomatitis (término que comprende las úlceras orales y la mucositis oral) es la reacción adversa notificada con más frecuencia en los pacientes tratados con Afinitor. Suele aparecer en las primeras 8 semanas de tratamiento. En caso de estomatitis se recomiendan los tratamientos tópicos, evitando no obstante los productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo, ya que pueden agravar el problema. No se deben utilizar antimicóticos salvo que se haya diagnosticado una micosis. En un estudio de un solo grupo realizado con 92 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama se administró en forma de colutorio una solución oral de corticoesteroides sin alcohol etílico durante las primeras 8 semanas de tratamiento con Afinitor y exemestano, y se observó una reducción clínicamente significativa de la incidencia y la severidad de las estomatitis

Casos de insuficiencia renal:

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con Afinitor. Se debe vigilar la función renal de los pacientes, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan deteriorarla

Vigilancia y pruebas de laboratorio

Función renal

Se han notificado aumentos, generalmente leves, de la creatinina sérica, así como proteinuria en pacientes tratados con Afinitor. Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye la determinación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), la proteinuria o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Glucemia

Se ha observado hiperglucemia en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento. Se recomienda una vigilancia más frecuente en los pacientes que, además de Afinitor, reciban otros fármacos que puedan causar hiperglucemia. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor.

Lípidos en sangre

Se han observado casos de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, entre otros) en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se recomienda vigilar la colesterolemia y la trigliceridemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor, y periódicamente durante dicho tratamiento, así como instaurar el tratamiento médico pertinente en caso necesario.

Parámetros hemáticos

Se ha observado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, plaquetas y neutrófilos en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja solicitar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Interacciones

Se debe evitar la administración de Afinitor con inhibidores potentes de la CYP3A4 o de la gpP. Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados de la CYP3A4 o de la gpP. Si fuera preciso administrar Afinitor con un inhibidor moderado de la CYP3A4 o de la gpP, se supervisará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y, en caso necesario, se reducirá la dosis de Afinitor.

Se debe evitar la administración de Afinitor con inductores potentes de la CYP3A4 o de la gpP. Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente de la CYP3A4 o de la gpP, deberá vigilarse estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Afinitor si este se administra con inductores potentes de la CYP3A4 o de la gpP por no ser posible recurrir a un tratamiento alternativo.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar Afinitor con sustratos de la CYP3A4 orales de margen terapéutico reducido, pues cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Si Afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos adversos descritos en el prospecto del sustrato en cuestión.

Disfunción hepática

Se ha observado una mayor exposición al everolimus en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh). No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes de ≥ 18 años que presenten disfunción hepática severa (grado C de Child-Pugh), salvo que el posible beneficio justifique el riesgo

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a ASCG que presenten disfunción hepática (grados A, B o C de Child-Pugh).

Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos, así como el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas. En el caso de los pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento inmediato, antes de comenzar el tratamiento se administrarán todas las vacunas de virus vivos recomendadas por el calendario de vacunación infantil de conformidad con las directrices nacionales en materia de vacunación.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

La cicatrización deficiente de heridas es un efecto general de los derivados de la rapamicina, entre ellos el everolimus, por lo que se impone la cautela al utilizar Afinitor en el período periquirúrgico. ”

Modificaciones posológicas:

El cambio se evidencia en la columna “Severidad” que hace referencia a la adición de recomendaciones de manejo para cambios hematológicos (trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril), así:

Tabla 1 Ajuste posológico de Afinitor y recomendaciones en caso de reacciones adversas:

Reacción adversa	Severidad ^a	Ajuste posológico de Afinitor ^b y recomendaciones terapéuticas
Neumonitis no infecciosa	Grado 1 Asintomática, solo se hacen evaluaciones clínicas o diagnósticas;	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar las medidas de vigilancia pertinentes.
	Grado 2 Sintomática, precisa intervención farmacológica; dificulta las AIVD ^c	Contemplar la interrupción del tratamiento, descartar una infección y valorar el empleo de corticoesteroides hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si el paciente no se recupera en 4 semanas, suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 3 Síntomas severos; limitación de las ABVD ^c ; precisa oxigenoterapia	Suspender el tratamiento hasta que los síntomas sean de grado ≤ 1 . Descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 4 Insuficiencia respiratoria; con riesgo vital; precisa intervención urgente (p. ej., traqueotomía o intubación)	Suspender el tratamiento, descartar una infección y considerar un posible tratamiento con corticoesteroides.
Estomatitis	Grado 1 Asintomática o síntomas leves; no precisa intervención	No es preciso ajustar la dosis. Tratar con un colutorio que no contenga alcohol etílico o enjuagues con solución salina (0,9%) varias veces al día.
	Grado 2 Dolor moderado; no dificulta la ingestión; se precisa dieta blanda	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si vuelve a aparecer una estomatitis de grado 2, interrumpir la administración hasta que sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 3 Dolor severo; dificulta la ingestión	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Tratar la estomatitis con analgésicos o anestésicos bucales tópicos (como benzocaína, aminobenzoato de butilo, clorhidrato de tetracaína, mentol o fenol), combinados o no con corticoesteroides tópicos (como la triamcinolona en pasta oral) ^d .
	Grado 4 Consecuencias potencialmente mortales; se precisa intervención urgente	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Otras reacciones adversas no hemáticas (excluidas las reacciones adversas metabólicas)	Grado 1	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la

	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente. Plantearse reanudar el tratamiento en dosis más baja. Si reaparece una reacción de grado 3, estudiar la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento.
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Reacciones adversas metabólicas (p. ej., hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 1	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 2	No es preciso ajustar la dosis. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 3	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor. Reanudar el tratamiento en dosis más baja. Instaurar el tratamiento médico adecuado y supervisar al paciente.
	Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento y dispensar el tratamiento médico adecuado.
Trombocitopenia (disminución de la cifra de plaquetas)	Grado 1 ($< \text{LIN}^e - 75\,000/\text{mm}^3$; $< \text{LIN}^e - 75,0 \times 10^9/\text{l}$)	No es preciso ajustar la dosis.
	Grado 2 ($< 75\,000 - 50\,000/\text{mm}^3$; $< 75,0 - 50,0 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 3 ($< 50\,000 - 25\,000/\text{mm}^3$; $< 50,0 - 25,0 \times 10^9/\text{l}$) \odot	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 1 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.
	Grado 4 ($< 25\,000/\text{mm}^3$; $< 25,0 \times 10^9/\text{l}$)	
Neutropenia (disminución de la cifra de neutrófilos)	Grado 1 ($< \text{LIN}^e - 1500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN}^e - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) \odot	No es preciso ajustar la dosis.
	Grado 2 ($< 1500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$)	
	Grado 3 ($< 1000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento con la misma dosis.
	Grado 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$)	Interrumpir transitoriamente la administración de Afinitor hasta que la reacción sea de grado ≤ 2 . Reanudar el tratamiento en dosis más baja.

^a Descripción de la severidad: 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.
Los grados de severidad corresponden a los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE, versión 4.03) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los Estados Unidos.
^b Si es preciso disminuir la dosis, se propone una reducción aproximada del 50% respecto a la dosis administrada hasta el momento.
^c AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ABVD: actividades básicas de la vida diaria
^d Evítase el uso de productos que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo para tratar la estomatitis, ya que pueden agravar las úlceras bucales.
^e Límite inferior de la normalidad (LIN)
^f Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

CET asociado a ASCG:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 11 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Pacientes mayores de 18 años

- **Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh):** el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- **Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh):** el 50% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- **Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh):** no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente de 1 a 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml (véase el subapartado «Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus»). Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por CET asociado a ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inhibidores de la CYP3A4 o la gpP, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). Se medirán las concentraciones mínimas aproximadamente 2 semanas después de iniciar o modificar la coadministración de inductores de la CYP3A4 o la gpP. La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en el caso de pacientes con CET y ASCG, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Dosis omitidas: Afinitor se puede tomar hasta 6 horas después de la hora habitual. Si pasaron más de 6 horas, debe omitirse la dosis de ese día y al día

siguiente se debe tomar la dosis de Afinitor a la hora habitual. No debe tomarse una dosis doble para compensar la omitida.

Descripción de algunas de las reacciones adversas

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos graves de reactivación de la hepatitis B, algunos de ellos mortales. Cabe prever que se produzca una reactivación de las infecciones durante los períodos de inmunodepresión.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de insuficiencia renal (algunos con desenlace mortal) y proteinuria. Se recomienda vigilar la función renal

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de amenorrea (incluida la amenorrea secundaria).

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento, el everolimus se ha asociado a casos de neumonía por *P. jirovecii*, algunos de los cuales han resultado mortales.

En los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento se han descrito casos de angioedema, con o sin administración simultánea de un IECA.

En un estudio de fase IV, de un solo grupo, realizado en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales y negatividad del HER2 ($N = 92$), con el ánimo de reducir la incidencia y la severidad de la estomatitis se administró a las pacientes por vía tópica una solución oral de 0,5 mg/5 ml de dexametasona sin alcohol etílico (10 ml aplicados en forma de enjuague bucal durante 2 minutos, sin tragar el producto, cuatro veces al día durante 8 semanas) desde el comienzo del tratamiento con Afinitor (10 mg/día) y exemestano (25 mg/día). No debían ingerirse alimentos ni bebidas durante al menos la hora siguiente a haber escupido la solución oral de dexametasona después del enjuague. Al cabo de 8 semanas, la incidencia de estomatitis de grado ≥ 2 fue del 2,4% ($n = 2/85$ pacientes evaluables), que es menor que la incidencia histórica (27,4%; $n = 132/482$) procedentes del estudio de fase III realizado en esta población clínica (BOLERO-2). La incidencia de estomatitis de grado 1 fue del 18,8% ($n = 16/85$) y no hubo casos de estomatitis de grado 3 o 4. El perfil toxicológico observado en este estudio coincidió en general con el ya determinado para el everolimus en los pacientes oncológicos y con

CET, a excepción de la candidiasis oral, que se notificó en el 2,2% ($n = 2/92$) de las pacientes de este estudio y en el 0,2% ($n = 1/482$) de las pacientes del BOLERO-2.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Afinitor en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción, entre ellos embriotoxicidad y fetotoxicidad. Afinitor no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos en animales

La administración a ratas hembra de dosis orales de everolimus $\geq 0,1$ mg/kg (que corresponde aproximadamente al 4% del AUC_{0-24h} en los pacientes que reciben la dosis diaria de 10 mg) determinó una mayor incidencia de pérdidas embrionarias preimplantatorias. El everolimus atravesó la barrera placentaria y resultó tóxico para el producto de la concepción. En las ratas, el everolimus causó embriotoxicidad y fetotoxicidad con una exposición sistémica inferior al nivel terapéutico. Ello se reflejó en la mortalidad y el menor peso fetal. Con dosis de 0,3 y 0,9 mg/kg se apreció una mayor incidencia de malformaciones y anomalías óseas (por ejemplo, hendidura esternal). En el conejo se observó embriotoxicidad en forma de un aumento de las resorciones tardías que se produjo con la dosis oral de 0,8 mg/kg (9,6 mg/m²). Con respecto a la superficie corporal, dicha dosis supone alrededor de 1,6 veces la dosis diaria de 10 mg recomendada para los adultos o la mediana de la dosis que recibieron los pacientes de ASCG, y 1,3 veces la mediana de la dosis que recibieron los pacientes con CET y epilepsia refractaria. En la rata, la administración del everolimus a machos no se tradujo en efectos adversos de tipo embriofetal.

Datos en humanos

Se han comunicado casos de exposición al everolimus durante la gestación, tanto a través de la madre como del padre (embarazo de la pareja de un varón tratado con everolimus). No se han notificado anomalías congénitas. En algunos casos, las gestaciones evolucionaron sin incidencias y nacieron bebés normales sanos.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si el everolimus se elimina en la leche humana. No se han descrito casos de exposición al everolimus durante la lactancia en seres humanos. Sin embargo, en los estudios con ratas se observó que el everolimus y sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche materna y alcanzaban una concentración 3,5 veces superior a la observada en el suero materno.

En consecuencia, las mujeres tratadas con Afinitor no deben amamantar durante el tratamiento ni en las 2 semanas posteriores a la última dosis.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

A las mujeres con capacidad para procrear se las deberá informar de que los estudios con animales indican que Afinitor es perjudicial para el feto. Las mujeres con vida sexual activa y capacidad para procrear deben usar un método anticonceptivo de gran eficacia (es decir, uno que se traduzca en una tasa anual de embarazos de <1% cuando se usa correctamente) mientras estén recibiendo Afinitor y en las 8 semanas posteriores a la finalización del tratamiento. No se debe prohibir a los varones que estén tomando Afinitor que traten de tener descendencia.

Infecundidad

Ambos sexos

Datos en animales

En los estudios de la función reproductiva en animales, la fecundidad de las hembras no se vio afectada, aunque se observaron pérdidas preimplantacionales. En rata macho se apreció una alteración de la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg o mayores, mientras que con la dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de la motilidad de los espermatozoides, del número de cabezas de espermatozoides y de la concentración plasmática de testosterona. Los valores citados se sitúan dentro del intervalo de exposición terapéutica (52 ng-h/ml y 414 ng-h/ml, respectivamente, frente a la exposición de 560 ng-h/ml en seres humanos con la dosis de 10 mg/día) y provocaron una disminución de la fecundidad masculina. Hubo signos de reversibilidad.

Datos en humanos

El tratamiento con everolimus puede reducir la fecundidad masculina y femenina. En pacientes tratadas con everolimus se han observado irregularidades menstruales, amenorrea secundaria y un desequilibrio asociado entre la lutropina u hormona luteinizante (LH) y la folitropina u hormona foliculoestimulante (FSH), mientras que en varones tratados con everolimus se han observado valores sanguíneos elevados de FSH y LH, valores sanguíneos disminuidos de testosterona y azoospermia.

Estudios Clínicos

Complejo de esclerosis tuberosa (CET) asociado a angiomiolipoma renal

En el estudio multicéntrico de fase III EXIST-2 (CRAD001M2302), aleatorizado y con doble enmascaramiento, se comparó Afinitor con un placebo en pacientes

con CET asociado a angiomiolipoma ($n = 113$) o con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica asociada a un angiomiolipoma ($n = 5$). Se repartió aleatoriamente a los pacientes (en proporción 2:1) para recibir Afinitor en comprimidos o el correspondiente placebo. Para participar en el estudio se exigió la presencia de al menos un angiomiolipoma con diámetro máximo igual o superior a 3 cm, determinada mediante tomografía computadorizada o resonancia magnética (según la evaluación local de los datos radiológicos).

El criterio principal de eficacia fue la tasa de respuesta del angiomiolipoma según una evaluación centralizada e independiente de los datos radiológicos. El análisis se estratificó según el uso o no de antiepilépticos inductores de enzimas (AEIE) en el momento de la aleatorización.

Los criterios de valoración secundarios más importantes fueron el tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma y la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas.

En total, se aleatorizaron 118 pacientes: 79 asignados al grupo que recibió 10 mg de Afinitor al día y 39 asignados al grupo del placebo. Ambos grupos terapéuticos estaban equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas iniciales y los antecedentes de tratamientos antiangiomiolipómicos. La mediana de la edad era de 31 años (intervalo: 18-61; el 46,6% tenían menos de 30 años en el momento de su inclusión en el estudio), el 33,9% eran varones y el 89,0% eran de raza blanca. De los pacientes incluidos en el estudio, el 83,1% presentaba angiomiolipomas ≥ 4 cm (el 28,8% presentaba angiomiolipomas ≥ 8 cm), el 78,0% presentaba angiomiolipomas bilaterales y el 39,0% había sido sometido a una nefrectomía o una embolización renal; el 96,6% tenía lesiones cutáneas al inicio y el 44,1% mostraba lesiones significativas de ASCG (es decir, tenía como mínimo un ASCG ≥ 1 cm de diámetro mayor).

La mediana de la duración del tratamiento enmascarado del estudio fue de 48,1 semanas (intervalo: 2-115) en los pacientes del grupo de Afinitor y de 45,0 semanas (intervalo: 9-115) en los que recibieron el placebo.

Los resultados indicaron que Afinitor fue superior al placebo en cuanto al criterio principal de valoración, esto es, la mejor respuesta global del angiomiolipoma ($p < 0,0001$); la diferencia observada fue clínicamente importante y estadísticamente significativa. La mejor tasa global de respuesta fue del 41,8% (IC del 95%: 30,8-53,4) en el grupo de Afinitor y del 0% (IC del 95%: 0,0-9,0) en el del placebo (véase la Tabla 10). Ninguno de los pacientes que recibieron Afinitor necesitó cirugía o embolización, pero uno de los del grupo del placebo necesitó embolización renal bilateral.

Una vez que se reconoció que el tratamiento con everolimus era superior al placebo, se permitió que los pacientes inicialmente tratados con el placebo recibieran everolimus en caso de progresión del angiomiolipoma. En el momento del análisis final (4 años después de asignar aleatoriamente al último paciente), la mediana de la duración de la exposición al everolimus era de 204,1 semanas (intervalo: 2-278). La mejor tasa global de respuesta del angiomiolipoma había aumentado al 58,0% (IC del 95%: 48,3-67,3) con una tasa de enfermedad estable del 30,4%.

Entre los pacientes tratados con everolimus durante el estudio no se notificó ningún caso de nefrectomía relacionada con un angiomiolipoma y solo se notificó un caso de embolización renal.

Tabla 10 EXIST-2: respuesta del angiomiolipoma

	Análisis principal ³			Análisis final ⁴
	Afinitor N = 79	Placebo N = 39	Valor de p	Afinitor N = 112
Tasa de respuesta del angiomiolipoma ^{1,2} , %	41,8	0	<0,0001	58,0
IC del 95%	(30,8; 53,4)	(0,0; 9,0)		(48,3; 67,3)
Mejor respuesta global del angiomiolipoma (%)				
Respuesta	41,8	0		58,0
Enfermedad estable	40,5	79,5		30,4
Progresión	1,3	5,1		0,9
No valorable	16,5	15,4		10,7

¹ Según la evaluación independiente y centralizada de los datos radiológicos.

² Las respuestas de los angiomiolipomas se confirmaron con una tomografía repetida. La respuesta se definió como: $\geq 50\%$ de reducción en la suma del volumen de los angiomiolipomas con respecto al inicio, más la ausencia de un nuevo angiomiolipoma con diámetro máximo $\geq 1,0$ cm, más ningún aumento del volumen renal $>20\%$ desde el nadir, más la ausencia de hemorragias de grado ≥ 2 vinculadas al angiomiolipoma.

³ Análisis principal del período con doble enmascaramiento.

⁴ En el análisis final se incluyen los pacientes procedentes del grupo de placebo; la mediana de duración de la exposición al everolimus fue de 204,1 semanas.

En el análisis principal de la eficacia se observaron efectos terapéuticos concordantes (que variaban entre el 31% y el 63% de los pacientes que presentaban respuesta en el grupo de Afinitor frente al 0% del grupo del placebo) en todos los subgrupos evaluados (p. ej., uso de AEIE frente a no uso de AEIE, sexo biológico, <30 años y ≥ 30 años y raza).

En el análisis principal, la reducción del volumen del angiomiolipoma se observó en el 95,5% de los pacientes del grupo de Afinitor frente al 59,4% de los pacientes del grupo del placebo.

En el análisis final, la reducción del volumen del angiomiolipoma mejoró con el tratamiento prolongado con Afinitor. En las semanas 12, 96 y 192 se observaron reducciones de volumen del 30% o más en un 75,0% (78/104), un 80,6% (79/98) y un 85,2% (52/61) de los pacientes tratados, respectivamente. Análogamente, en esas mismas semanas se observaron reducciones de volumen del 50% o más en un 44,2% (46/104), un 63,3% (62/98) y un 68,9% (42/61) de los pacientes tratados, respectivamente.

Afinitor se asoció a una prolongación clínicamente importante y estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma (CRI: 0,08; IC del 95%: 0,02-0,37; $p < 0,0001$) en el análisis principal. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma fue de 11,4 meses en el grupo del placebo, y no se llegó a alcanzar en el de Afinitor. Se observó progresión en el 3,8% (3/79) de los pacientes del grupo de Afinitor, frente al 20,5% (8/39) de los del grupo del placebo. Las tasas estimadas de supervivencia sin progresión a los 6 meses fueron del 98,4% en el grupo de Afinitor y del 83,4% en el del placebo. En el momento del análisis final aún no se había alcanzado la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del angiomiolipoma. Se observó progresión del angiomiolipoma en el 14,3% de los pacientes (16/112). Las tasas de supervivencia sin progresión del angiomiolipoma estimadas a los 24 meses y a los 48 meses fueron del 91,6% (IC del 95%: 84,0%-95,7%) y 83,1% (IC del 95%: 73,4%-89,5%), respectivamente.

En el análisis principal, Afinitor también se asoció a mejoras clínica y estadísticamente significativas de la respuesta de las lesiones cutáneas ($p = 0,0002$), con tasas de respuesta del 26,0% (20/77) (IC del 95%: 16,6-37,2) en el grupo de Afinitor y del 0% (0/37) (IC del 95%: 0,0-9,5) en el grupo del placebo. En el análisis final, la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas aumentó al 68,2% (73/107) (IC del 95%: 58,5%-76,9%), con un paciente que presentó una respuesta clínica completa confirmada y ningún paciente con enfermedad progresiva como mejor respuesta.

En un análisis exploratorio de pacientes con CET asociado a angiomiolipoma que también presentaban un ASCG, la tasa de respuesta del ASCG (proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ del tamaño de las lesiones con respecto al tamaño inicial en ausencia de progresión) fue del 10,3% (4/39) en el grupo del everolimus en el análisis principal (frente a ninguna respuesta en los 13 pacientes con una lesión ASCG inicial que fueron aleatorizados al grupo del placebo) y aumentó al 48,0% (24/50) en el análisis final.

En el EXIST-2, 12 de los 16 pacientes evaluables para los cuales se determinó el volumen del angiomiolipoma hasta 1 año después de la interrupción del tratamiento con everolimus presentaron un aumento del volumen tumoral con respecto a la última determinación de dicho volumen efectuada antes de la interrupción, aunque el volumen del angiomiolipoma no fue mayor que el medido en la visita inicial. De esos 16 pacientes evaluables, 2 presentaron progresión angiomiolipómica —según la definición del protocolo— debido a hemorragia relacionada con el angiomiolipoma ($n = 1$) y aumento del volumen renal ($n = 1$). Estas observaciones indican que, en la mayoría de los pacientes, para lograr una reducción continuada y clínicamente significativa del volumen del angiomiolipoma es necesario no interrumpir el tratamiento.

Nuevos Datos sobre toxicidad preclínica:

Se evaluó la toxicidad preclínica del everolimus en ratones, ratas, cerdos enanos, monos y conejos. Los órganos más afectados fueron los del aparato reproductor femenino y masculino en varias especies (degeneración tubular testicular, reducción de la cantidad de espermatozoides en los epidídimos y atrofia uterina); los pulmones en ratones y ratas (aumento de macrófagos alveolares), y los ojos solo en ratas (opacidades en la línea de sutura anterior del cristalino). Se observaron alteraciones renales de menor importancia en las ratas (empeoramiento del depósito de lipofuscina en el epitelio tubular asociado a la edad, mayor frecuencia de hidronefrosis) y los ratones (agravamiento de las lesiones de fondo). No hubo signos de nefrotoxicidad en los monos ni en los cerdos enanos.

El everolimus parece agravar espontáneamente las enfermedades de fondo (miocarditis crónica en las ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Coxsackie en los monos, coccidiosis del tubo digestivo en los cerdos enanos, lesiones cutáneas en los ratones y los monos). Estos efectos se observaron por lo general con una exposición sistémica que se ubicaba dentro del intervalo terapéutico o lo excedía, salvo en las ratas, en las que ocurrieron con una exposición inferior al intervalo terapéutico debido a la elevada distribución hística.

En los estudios de toxicidad en crías de rata con diferentes dosis, siendo la más baja de 0,15 mg/kg/d, las manifestaciones de toxicidad sistémica comprendieron la reducción de la ganancia ponderal y del consumo de alimentos, y el retraso en el logro de algunos hitos del desarrollo para todas las dosis; se observó una recuperación total o parcial tras suspender la administración. Con la posible excepción del efecto observado específicamente en el cristalino de las ratas (al que resultaron más sensibles las crías), parece que no existe una diferencia significativa entre las crías y los animales adultos en materia de sensibilidad a los

efectos adversos del everolimus con dosis de entre 0,5 y 5 mg/kg al día. No se observaron signos de toxicidad relevantes en crías de mono con dosis de hasta 0,5 mg/kg/d durante 4 semanas.

Los estudios de genotoxicidad en los que se usaron criterios de genotoxicidad pertinentes no revelaron indicios de actividad clastógena ni mutágena. La administración de everolimus durante un período de hasta 2 años a ratones y ratas tampoco reveló indicios de poder cancerígeno, incluso cuando se utilizaron las dosis más elevadas que dieron lugar a una exposición 3,9 mayor o 0,2 veces menor, respectivamente, que la exposición clínica estimada para una dosis de 10 mg.

3.4.5. VISINE

Expediente : 200960
 Radicado : 2017015804
 Fecha : 09/02/2017
 Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada mililitro contiene 0.5mg de Tetrahidrozolina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Vasoconstrictor

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, glaucoma de ángulo estrecho, adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión o hipotiroidismo, desórdenes cardíacos y niños menores de 2 años de edad.

Precauciones:

No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Difícilmente produce efecto en la habilidad de manejar u operar equipos. El uso puede ocasionar midriasis, reacciones en el sitio de aplicación (incluyendo ardor ocular y periocular, eritema, irritación, edema, dolor y prurito). Es esperado que la frecuencia, tipo y severidad de la reacción secundaria en niños sea similar que en adultos.

Advertencias:

El uso del producto debe interrumpirse y la condición debe ser evaluada por el médico si no se obtiene alivio en 72 horas, o si la irritación o hiperemia persisten o aumentan, o si desarrolla dolor ocular o cambios en la visión. El uso prolongado y excesivo de este producto puede producir aumento o rebotar hiperemia. El uso del producto puede causar midriasis temporal.

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

- Modificación de Contraindicaciones y Precauciones
- Modificación en la sobredosis

Nuevas Contraindicaciones y Precauciones:

Nuevas Contraindicaciones:

No usar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a los componentes, glaucoma de ángulo estrecho, adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión o hipotiroidismo, desórdenes cardíacos y niños menores de 2 años de edad.

Nuevas Precauciones:

Retire los lentes de contacto antes de usar. No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. La aplicación de gotas en los ojos puede causar visión borrosa, pero difícilmente produce efecto en la habilidad de manejar u operar equipos. El uso de puede causar aumento del lacrimo, dilatación de la pupila, irritación en los ojos (dolor, escozor, ardor), disminución de la agudeza visual, reacciones en el sitio de aplicación (ardor ocular y periocular, eritema, irritación, edema, dolor y prurito). Es esperado que la frecuencia, tipo y severidad de la reacción secundaria en niños sea similar que en adultos.

Nueva Sobredosis:

Sobredosis: La ingestión accidental puede causar náuseas, vómitos, inestabilidad cardiovascular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, depresión del SNC incluyendo letargo, somnolencia, sedación, midriasis, estupor y coma, hipotermia, babeo y depresión respiratoria incluyendo apnea. En caso de sobredosis consulte un médico o centro de intoxicación inmediatamente.

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

Nuevas Contraindicaciones:

No usar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a los componentes, glaucoma de ángulo estrecho, desórdenes cardíacos. Enfermedades cardiovasculares graves (ej: enfermedad coronaria, hipertensión). Feocromocitoma. Alteraciones metabólicas (ej: hipertiroidismo, diabetes mellitus).

Nuevas Precauciones:

Retire los lentes de contacto antes de usar. No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. La aplicación de gotas en los ojos puede causar visión borrosa, pero difícilmente produce efecto en la habilidad de manejar u operar equipos. El uso de puede causar aumento del lacrimo, dilatación de la pupila, irritación en los ojos (dolor, escozor, ardor), disminución de la agudeza visual, reacciones en el sitio de aplicación (ardor ocular y periocular, eritema, irritación, edema, dolor y prurito). Es esperado que la frecuencia, tipo y severidad de la reacción secundaria en niños sea similar que en adultos.

Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión o hipotiroidismo.

Nueva Sobredosis:

Sobredosis: La ingestión accidental puede causar náuseas, vómitos, inestabilidad cardiovascular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, depresión del SNC incluyendo letargo, somnolencia, sedación, midriasis, estupor y coma, hipotermia, babeo y depresión respiratoria incluyendo apnea. En caso de sobredosis consulte un médico o centro de intoxicación inmediatamente.

**3.4.6. GIOTRIF® 20mg
GIOTRIF® 30mg
GIOTRIF® 40mg
GIOTRIF® 50mg**

Expediente : 20066634/20093590/20093591/20093592
Radicado : 2017017178/2017017181/2017017182/2017017185
Fecha : 10/02/2017
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene Afatinib 20mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Afatinib 30mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Afatinib 40mg
- Cada Tableta Recubierta contiene Afatinib 50mg

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Contraindicaciones: Giotrif® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales: evaluación del estado de mutación del EGFR: cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos. Diarrea: se ha informado diarrea, incluso diarrea severa, durante el tratamiento con Giotrif®. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presenta dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de grado 3 se presenta con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, incluyendo la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea severa tengan que interrumpir o reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con giotrif®. En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa. Eventos adversos cutáneos: en pacientes tratados con giotrif® se ha informado exantema/acné. En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con giotrif®. Los pacientes con reacciones cutáneas severas o prolongadas también pueden requerir la interrupción temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, incluyendo casos raros indicativos de síndrome de stevens-johnson. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con giotrif® si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos severos. Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente: se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente. Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el egfr, como diarrea, exantema/acné y

estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo. Enfermedad pulmonar intersticial (ild): se han informado casos de ild o eventos similares a la ild (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron giotrif® para el tratamiento del cpcnp. Los eventos similares a la ild relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7 % de pacientes tratados con giotrif® en todos los estudios clínicos (incluyendo el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ild de grado =3 según los ctcae). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ild. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ild. Se debe interrumpir la administración de giotrif® mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ild, giotrif® se discontinuará de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario. Insuficiencia hepática severa: se ha notificado insuficiencia hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con giotrif® en menos del 1 % de los pacientes. En dichos pacientes, existían factores de confusión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La interrupción de la dosis de giotrif® puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática. Se debe discontinuar el tratamiento con giotrif® en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática severa mientras reciban dicho fármaco. Queratitis: los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimación, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con giotrif®. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. giotrif® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa y sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración. Función ventricular izquierda: la disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del her2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que giotrif® provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, giotrif® no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (lvef) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la lvef, debe considerarse un control cardíaco, incluyendo una evaluación de la lvef al inicio del tratamiento con giotrif® y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la lvef. En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite inferior del rango normal de la institución, debe

considerarse la realización de una consulta cardiológica y la interrupción o discontinuación del tratamiento con giotrif®. Interacciones con la glucoproteína p (p-gp): los inhibidores potentes de la p-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de giotrif®, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la p-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de giotrif® o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la p-gp puede reducir la exposición a afatinib.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias Especiales
- Aprobación de la información para prescribir IPP No. 0281-06 de 19/05/2016
- Aprobación del Inserto No. 20160519

Nuevas Contraindicaciones:

Giotrifestá contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Precauciones y Advertencias Especiales:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

Diarrea

Se ha informado diarrea, incluso diarrea grave, durante el tratamiento con GIOTRIF. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presentó dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presentó con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, que incluye la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea grave tengan que suspender o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Giotrif. En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban

electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

Eventos adversos cutáneos

En pacientes tratados con Giotrif se ha informado exantema/acné. En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Giotrif.

Los pacientes con reacciones cutáneas graves o prolongadas también pueden requerir la suspensión temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, que incluyen casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos graves.

Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente. Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el EGFR, como diarrea, exantema/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), que incluyen casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron Giotrif para el tratamiento del NSCLC. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7% de pacientes tratados con Giotrif en todos los estudios clínicos (incluido el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de Grado ≥ 3 según los CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe suspender la administración de Giotrif mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, Giotrif se interrumpirá de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario.

Insuficiencia hepática grave

Se ha notificado insuficiencia hepática, que incluye casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con Giotrif en menos del 1% de los pacientes. En dichos pacientes,

existían variables de distorsión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La suspensión de la dosis de Giotrif puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática. Se debe interrumpir el tratamiento con Giotrif en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave mientras reciban dicho fármaco.

Queratitis

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. Giotrif debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Función ventricular izquierda

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que Giotrif provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, Giotrif no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la FEVI, debe considerarse un control cardíaco, incluida una evaluación de la FEVI al inicio del tratamiento con Giotrif y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la FEVI.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite normal inferior de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la suspensión o interrupción del tratamiento con Giotrif.

Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de Giotrif, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de Giotrif o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias Especiales**
- **Información para prescribir IPP No. 0281-06 de 19/05/2016**
- **Inserto No. 20160519**

Nuevas Contraindicaciones:

Giotrifestá contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Precauciones y Advertencias Especiales:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

Diarrea

Se ha informado diarrea, incluso diarrea grave, durante el tratamiento con GIOTRIF. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presentó dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presentó con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, que incluye la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea grave tengan que suspender o reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Giotrif. En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

Eventos adversos cutáneos

En pacientes tratados con Giotrif se ha informado exantema/acné. En general, el exantema se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o

moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con Giotrif.

Los pacientes con reacciones cutáneas graves o prolongadas también pueden requerir la suspensión temporal del tratamiento, una reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, que incluyen casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos graves.

Sexo femenino, bajo peso corporal e insuficiencia renal subyacente

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con insuficiencia renal subyacente. Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el EGFR, como diarrea, exantema/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), que incluyen casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron Giotrif para el tratamiento del NSCLC. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0,7% de pacientes tratados con Giotrif en todos los estudios clínicos (incluido el 0,5% de pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de Grado ≥ 3 según los CTCAE). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe suspender la administración de Giotrif mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, Giotrif se interrumpirá de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario.

Insuficiencia hepática grave

Se ha notificado insuficiencia hepática, que incluye casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con Giotrif en menos del 1% de los pacientes. En dichos pacientes, existían variables de distorsión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna

subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La suspensión de la dosis de Giotrif puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática. Se debe interrumpir el tratamiento con Giotrif en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave mientras reciban dicho fármaco.

Queratitis

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe suspender o interrumpir el tratamiento con Giotrif. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. Giotrif debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa o sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Función ventricular izquierda

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que Giotrif provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, Giotrif no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la FEVI, debe considerarse un control cardíaco, incluida una evaluación de la FEVI al inicio del tratamiento con Giotrif y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la FEVI.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite normal inferior de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la suspensión o interrupción del tratamiento con Giotrif.

Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de Giotrif, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de Giotrif o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib.

3.4.7. ALPROSTAPINT 20 µg AMPOLLAS

Expediente : 19926427
 Radicado : 2017018730
 Fecha : 14/02/2017
 Interesado : Biotoscana Farma S. A

Composición: Cada ampolla de 1mL contiene 20mcg de Alprostadil

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones: Tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de fontaine, cuando no es posible un tratamiento alternativo o éste es ineficaz

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a algún componente del producto.
- Pacientes con problemas cardíacos no adecuadamente tratados, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio o ataque cardíaco dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento.
- Pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar (p.ej. infiltraciones pulmonares) y con alteración ventilatoria obstructiva grave.
- Pacientes con síntomas de enfermedad hepática aguda (transaminasas 0 y- gt elevadas) o deterioro hepático grave.
- Diagnóstico de complicaciones hemorrágicas (úlceras recientes en el estómago o intestino, politrauma).
- Contraindicaciones comunes para la terapia de infusión tales como insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar o cerebral, daño renal (oligo o anuria) e hiperhidratación

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

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación del Inserto versión 03 de marzo de 2016

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Alprostadil o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Insuficiencia de la función cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca de clase funcional III y IV según la clasificación del New York Heart Association (NHHA), arritmia hemodinámicamente relevante, enfermedad cardíaca coronaria controlada en forma inadecuada, estenosis y/o insuficiencia de la válvula mitral y/o aórtica, antecedente de infarto de miocardio en los últimos 6 meses.

- Edema pulmonar agudo o antecedente de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o enfermedad veno-oclusiva pulmonar.
- Infiltración pulmonar diseminada.
- Tendencia a las hemorragias, como en el caso de pacientes con úlcera duodenal y/o gástrica sangrante o erosiva aguda.
- Embarazo y lactancia.
- Antecedente de accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses,
- Hipotensión severa.
- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (niveles elevados de transaminasas o gamma GT) o con historia previa conocida de insuficiencia hepática aguda.
- Contraindicación general a la terapia de infusión (como en el caso insuficiencia cardíaca congestiva, edema cerebral o pulmonar o hiperhidratación).
- Fase pre y post operatoria y durante la cirugía.
- Pacientes con abstinencia compulsiva de alcohol.
- Niños y adolescentes

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

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Inserto versión 03 de marzo de 2016**

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al Alprostadil o a cualquiera de los excipientes del producto.**
- **Insuficiencia de la función cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca de clase funcional III y IV según la clasificación del New York Heart Association (NHHA), arritmia hemodinámicamente relevante, enfermedad cardíaca coronaria controlada en forma inadecuada, estenosis y/o insuficiencia de la válvula mitral y/o aórtica, antecedente de infarto de miocardio en los últimos 6 meses.**
- **Edema pulmonar agudo o antecedente de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.**
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o enfermedad veno-oclusiva pulmonar.**
- **Infiltración pulmonar diseminada.**
- **Tendencia a las hemorragias, como en el caso de pacientes con úlcera duodenal y/o gástrica sangrante o erosiva aguda.**
- **Embarazo y lactancia.**

- **Antecedente de accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses,**
- **Hipotensión severa.**
- **Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (niveles elevados de transaminasas o gamma GT) o con historia previa conocida de insuficiencia hepática aguda.**
- **Contraindicación general a la terapia de infusión (como en el caso insuficiencia cardíaca congestiva, edema cerebral o pulmonar o hiperhidratación).**
- **Fase pre y post operatoria y durante la cirugía.**
- **Pacientes con abstinencia compulsiva de alcohol.**
- **Niños y adolescentes**

Adicionalmente, la sala considera que el interesado debe eliminar del inserto y la información para prescribir la orientación a consultar en un hospital de Argentina, ya que se debe orientarse a un hospital en nuestro país.

3.4.8. MAREOL TABLETAS

Expediente : 19908368
 Radicado : 2017021317
 Fecha : 17/02/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada Tableta contiene 50mg de Dimenhidrinato

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiemético, Anticinetosico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- No usar en niños menores de 2 años de edad.

Advertencias y precauciones:

- Consultar al médico antes de usar si se presenta algunas de éstas patologías: asma, bronquitis crónica, enfisema, hipertrofia prostática, glaucoma.
- Puede causar somnolencia, por tanto se requiere precaución al conducir, operar maquinaria y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Embarazo y lactancia: Se debe consultar al médico antes de ingerir este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

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

- Aprobación de Precauciones y Advertencias
- Aprobación de información para prescribir según Resumen de las características del producto (SPC) Mareol ® Tabletas, Versión 4.0 Febrero 09 de 2017

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene: asma, bronquitis crónica, enfisema, hipertrofia prostática, glaucoma. Puede causar somnolencia, por tanto se requiere precaución al conducir, operar maquinaria y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y lactancia: Como cualquier otro medicamento, si esta en embarazo o lactando, consulte a su médico antes de ingerir este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

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:

- Aprobación de Precauciones y Advertencias
- Información para prescribir según Resumen de las características del producto (SPC) Mareol ® Tabletas, Versión 4.0 Febrero 09 de 2017

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene: asma, bronquitis crónica, enfisema, hipertrofia prostática, glaucoma. Puede causar somnolencia, por tanto se requiere precaución al conducir, operar maquinaria y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y lactancia: Como cualquier otro medicamento, si esta en embarazo o lactando, consulte a su médico antes de ingerir este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

3.4.9. GALVUS 50 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19988550
 Radicado : 2017011345
 Fecha : 31/01/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 50mg de Vildagliptina

Forma Farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Galvus está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2. En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (su), una tiazolidindiona (tzd) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. galvus también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9. En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia

Contraindicaciones:

Galvus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo.

La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes.

No existen antecedentes de uso de la vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional IV de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de galvus en dichos pacientes.

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (icc) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes

No existen antecedentes de uso de la vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional IV de la nyha, de modo que no se recomienda el uso de galvus en dichos pacientes.

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

- Nuevas Reacciones Adversas
- Ítem Estudios Clínicos:
- Aprobación de Inserto, Información para prescribir y declaración sucinta Versión 2016-PSB/GLC-0843-s de 28 de noviembre de 2016

Nuevas Reacciones Adversas:

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto.

Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso. Pancreatitis.

Ítem Estudios Clínicos:

Riesgo cardiovascular:

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones de hasta más de 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. y d.v.d. e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves validados (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) fue similar

entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos combinados de fármacos de referencia y placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la inocuidad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptina (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina

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 Reacciones Adversas
- Inserto, Información para prescribir y declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0843-s de 28 de noviembre de 2016

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vildagliptina (en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 100 mg una vez al día) se agruparon los datos de más de 11 000 pacientes que participaron en 36 estudios de fase II y III (incluidos 3 estudios sin enmascaramiento) cuya duración varió de 12 a más de 104 semanas. En los estudios incluidos en este análisis agrupado se evaluó la vildagliptina en monoterapia, como tratamiento aditivo con otros antidiabéticos orales (metformina, TZD, SU e insulina) y como biterapia inicial con metformina o pioglitazona. Los pacientes que no recibieron la vildagliptina (todos los grupos de comparación) tomaron solamente un placebo o bien metformina, una TZD, una SU, acarbosa o insulina. Para calcular la frecuencia de reacciones adversas en cada indicación se utilizaron los datos toxicológicos de un subconjunto de estudios comparativos fundamentales con una duración de al menos 12 semanas. Los datos toxicológicos provienen de pacientes que recibieron una dosis diaria de vildagliptina de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) en monoterapia o en combinación con otro medicamento.

La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos ensayos fueron de naturaleza leve y transitoria y no requirieron la interrupción del tratamiento. No se encontró ninguna asociación entre las reacciones adversas y la edad, el grupo étnico, la duración de la exposición ni la dosis diaria.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluida la hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas durante los estudios con doble enmascaramiento en los que Galvus se administró en monoterapia o como tratamiento aditivo, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y por frecuencia absoluta.

Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Monoterapia

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con un placebo (0,6%) o con fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos.

La monoterapia con Galvus ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus50 mg una vez al día ($n = 409$) o dos veces al día ($n = 1373$) en monoterapia en estudios con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Biterapia con metformina

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La biterapia con Galvus y metformina ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus50 mg una vez al día ($n = 233$) o dos veces al día ($n = 183$) en biterapia con metformina en estudios con doble enmascaramiento.

GALVUS EN BITERAPIA ORAL CON METFORMINA	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareos, cefalea

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Biterapia con una sulfonilurea

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de 50 mg de vildagliptina y glimepirida, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0,6% en el grupo que recibió esta combinación, frente al 0% en el grupo del placebo más glimepirida.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue del 1,2% al añadir 50 mg de vildagliptina una vez al día a la glimepirida, frente al 0,6% con la combinación de placebo más glimepirida. No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La biterapia con Galvus (en la dosis recomendada de 50 mg) y glimepirida ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus50 mg una vez al día en biterapia con una sulfonilurea en estudios con doble enmascaramiento ($n = 170$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, cefalea, mareos
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia

Biterapia con una tiazolidindiona (TZD)

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y una tiazolidindiona, el 0,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a

reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más pioglitazona, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más pioglitazona o bien el placebo más pioglitazona.

En los ensayos clínicos no se notificaron eventos hipoglucémicos en los pacientes que recibieron la combinación de 50 mg de vildagliptina una vez al día más 45 mg de pioglitazona. La hipoglucemia fue infrecuente en el grupo de 50 mg de vildagliptina dos veces al día más 45 mg de pioglitazona (0,6%), pero frecuente con la combinación de placebo más 45 mg de pioglitazona (1,9%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

En el estudio de adición de vildagliptina al tratamiento con pioglitazona, la variación del peso corporal frente al placebo fue de +0,1 kg con la dosis de Galvus 50 mg una vez al día, y de +1,3 kg con la dosis de Galvus 50 mg dos veces al día.

Al añadir vildagliptina a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg una vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con la dosis de 50 mg una vez al día y del 7,0% con esta misma dosis administrada dos veces al día, frente al 2,5% con la pioglitazona sola. No obstante, al añadir vildagliptina a la pioglitazona como biterapia inicial en pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos, la incidencia de edema fue inferior a la que se registró con la pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg de vildagliptina una vez al día y del 6,1% con 50 mg de vildagliptina dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona en monoterapia).

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus50 mg una vez al día ($n = 146$) o dos veces al día ($n = 158$) en biterapia con una tiazolidindiona en estudios con doble enmascaramiento

Pruebas complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Edema periférico

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el

grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus50 mg dos veces al día en biterapia con insulina (con o sin metformina, $n = 371$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Triterapia con metformina y una SU

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó una tasa de abandonos del 0,6% en el grupo del placebo + metformina + glimepirida. En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa. Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo).

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus50 mg dos veces al día en triterapia con metformina y una SU ($n = 157$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento.
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

-Ítem Estudios Clínicos:

Riesgo cardiovascular:

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones de hasta más de 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. y d.v.d. e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves validados (infarto agudo de miocardio, accidente

cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos combinados de fármacos de referencia y placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la inocuidad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptina (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina

3.4.10. ACLASTA® SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 19959808
 Radicado : 2017012182
 Fecha : 01/02/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 100mL contiene 5mg de ácido Zoledrónico monohidrato equivalente a ácido Zoledrónico anhidro

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Enfermedad ósea de paget.
- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas para reducir la incidencia a fracturas vertebrales, de la cadera y otras fracturas no vertebrales y para incrementar la densidad mineral ósea. tratamiento de la osteoporosis en varones.
- Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres.
- Prevención de osteoporosis postmenopáusica en pacientes con factores de riesgo claramente identificados.

Contraindicaciones:

- Hipocalcemia
- Disfunción renal grave con una depuración de creatinina <35 ml/min.
- Embarazo y lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a cualquiera de los bisfosfonatos.

Precauciones y advertencias las cuales figurarán en adelante:

Generalidades

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

aclasta contiene la misma sustancia activa (ácido zoledrónico) que zometa, un medicamento que se utiliza en indicaciones oncológicas; los pacientes tratados con zometa no deben recibir aclasta.

Antes de administrar aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos.

Antes de iniciar el tratamiento con aclasta debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina d.

Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

Disfunción renal: Está contraindicado el uso de aclasta en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <35 ml/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración de aclasta, sobre todo en pacientes con afectación renal subyacente u otros factores de riesgo como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación después de la administración de aclasta. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar.

Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

- Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. ej., mediante la fórmula de cockcroft-gault) antes de administrar cada dosis de aclasta. los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización de controles intermedios de la creatinina sérica en los pacientes que presentan un riesgo.
- Aclasta debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que podrían afectar la función renal.
- Antes de administrar aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.
- Cada dosis individual de aclasta no debe sobrepasar los 5 mg y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos

Suplementos de calcio y de vitamina d:

Tratamiento y prevención de la osteoporosis

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina d si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina d a los pacientes que reciben aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

Tratamiento de la enfermedad de paget (osteítis deformante)

La enfermedad de paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Dado que el ácido zoledrónico ejerce un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de aclasta

Se recomienda asociar la administración de aclasta con suplementos adecuados de vitamina d. además, en la enfermedad de paget es muy aconsejable administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de diez días tras la infusión de aclasta. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

Dolor osteomuscular: Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular severo, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido aclasta.

osteonecrosis de la mandíbula

osteonecrosis de la mandíbula (onm): se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (onm) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiógenos, corticoesteroides, higiene bucal deficiente) debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento con ácido zoledrónico, es prudente mantener una buena higiene bucal, someterse a exámenes odontológicos regulares y señalar inmediatamente cualquier síntoma bucal. Dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos durante el tratamiento. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Otros tipos de Osteonecrosis: También se han notificado casos de osteonecrosis de otros tipos (por ejemplo, de fémur, cadera, rodilla y húmero), aunque no se ha establecido una relación causal en la población tratada con aclasta.

Fracturas atípicas del fémur: Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan una fractura de la diáfisis femoral.

También se ha notificado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa.

Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se efectúe una valoración individual de los beneficios y riesgos para el paciente. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas, dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido aclasta), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

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 Reacciones Adversas
- Aprobación de inserto, información para prescribir y declaración sucinta Versión NPI, 28 de Noviembre de 2016

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La información sobre reacciones adversas contenida en este apartado procede de distintos estudios del programa clínico

Aclasta se investigó en:

La osteoporosis posmenopáusica, en el ensayo clínico fundamental sobre fracturas, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y multinacional (HORIZON-PFT), en el que participaron 7736 mujeres, y en su estudio de ampliación, en el que participaron 2456 mujeres;

La enfermedad de Paget, en dos ensayos clínicos de eficacia y seguridad, aleatorizados y con doble enmascaramiento, que incluyeron a 357 pacientes;

La prevención de fracturas clínicas en pacientes con una fractura de cadera reciente causada por un traumatismo de baja intensidad, en un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (HORIZON-RFT) que valoró criterios clínicos en 2127 pacientes de ambos sexos.

En varones con osteoporosis u osteoporosis importante secundaria a un hipogonadismo, en un ensayo clínico multicéntrico, comparativo con un fármaco de referencia, aleatorizado y con doble enmascaramiento que incluyó a 302 varones.

La prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con osteopenia, en un ensayo clínico multicéntrico de 2 años de duración, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en el que participaron 581 mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la osteoporosis masculina, prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, y tratamiento y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

En los estudios realizados para justificar el uso de Aclasta en el tratamiento de la osteoporosis masculina y posmenopáusica, la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, y el tratamiento y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante), no hubo diferencias significativas en la incidencia total de eventos adversos graves en comparación con un placebo o un fármaco de referencia, y la mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Aclasta se administró una vez al año en todos los ensayos clínicos antes mencionados.

Al igual que otros bisfosfonatos administrados por vía intravenosa, Aclasta se ha asociado con especial frecuencia a los siguientes síntomas (las frecuencias indicadas proceden del ensayo sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica): fiebre (18,1%), mialgia (9,4%), síntomas pseudogripales (7,8%), artralgia (6,8%) y cefalea (6,5%), la mayor parte de los cuales aparecieron durante los 3 primeros días posteriores a la administración de Aclasta. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad entre leve y moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días tras su aparición. La incidencia de estos síntomas disminuyó de manera pronunciada al administrar las siguientes dosis anuales de Aclasta.

La incidencia de los síntomas que se observan durante los 3 primeros días después de la infusión de Aclasta puede reducirse aproximadamente un 50% si se administra paracetamol o ibuprofeno según las necesidades poco después de la administración de Aclasta.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos
La Tabla 1 presenta las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos, ordenadas por clases de órgano, aparato o sistema según la clasificación del diccionario MedDRA; se trata de reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores), notificadas durante el conjunto de

ensayos clínicos que se efectuaron para justificar su uso en las siguientes indicaciones: tratamiento de la osteoporosis masculina y posmenopáusica, prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, y tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa según la siguiente clasificación (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) observadas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes:	Gripe, rinofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes:	Anemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Infrecuentes:	Disminución del apetito*
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Letargo*, parestesia, somnolencia, temblor, síncope
Trastornos oculares	
Infrecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular
Raras:	Uveítis*, epiescleritis , iritis
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes:	Vértigo
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Hipertensión arterial, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes:	Tos, disnea*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea
Infrecuentes:	Dispepsia*, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, xerostomía, esofagitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Exantema, hiperhidrosis*, prurito, eritema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia*, artralgia*, dolor óseo, lumbalgia, dolor de extremidades
Infrecuentes:	Dolor cervical, rigidez osteomuscular*, hinchazón articular*, espasmos musculares*, dolor osteomuscular torácico*, dolor osteomuscular, rigidez articular*, artritis, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes:	Elevación de la creatinina sanguínea, colacuquía , proteinuria
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes:	Pirexia
Frecuentes:	Enfermedad pseudocrupal , escalofríos, cansancio*, astenia, dolor*, malestar general
Infrecuentes:	Edema periférico, sed*, reacción de fase aguda*, dolor torácico no cardíaco

* Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos individuales fueron: Muy frecuentes: mialgia, artralgia, cansancio, dolor. Frecuentes: letargo, disnea, dispepsia, esofagitis, dolor abdominal, hiperhidrosis, rigidez osteomuscular (muscular), hinchazón articular, dolor osteomuscular torácico, rigidez articular, disminución del apetito, sed, reacción de fase aguda. Infrecuentes: uveítis.

Tabla 2 Reacciones adversas adicionales que se notificaron en los estudios individuales, pero con una menor frecuencia en el grupo de Aclasta que en el grupo del placebo

Trastornos cardíacos
Fibrilación auricular*, palpitaciones
Trastornos oculares
Hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales
Gastritis, odontalgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración
Reacción en el sitio de la infusión
Pruebas complementarias
Elevación de la proteína C reactiva
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso
<u>Disgeusia</u>
<small>*véase más abajo el subapartado correspondiente a la fibrilación auricular en el subapartado «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».</small>

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

El perfil global de seguridad y tolerabilidad de Aclasta en la prevención de la osteoporosis fue comparable al perfil de reacciones adversas notificado en el ensayo clínico sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con Aclasta, aunque las pacientes osteopénicas mostraron una mayor incidencia de síntomas en los 3 días siguientes a la infusión: dolor, fiebre, escalofríos, mialgia, náuseas, cefalea, cansancio, mareo y artralgia. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad entre leve y moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días tras su aparición. La incidencia de tales síntomas disminuyó al administrar la siguiente dosis de Aclasta. La Tabla 3 resume las reacciones adversas presuntamente asociadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, que se notificaron más de una vez y que no figuran en la Tabla 1, o bien que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación, clasificadas en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$).

Tabla 3 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, que no figuran en la Tabla 1 o que se notificaron con mayor frecuencia en esta indicación

Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Temblores, letargo
Infrecuentes:	Hipoestesia, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, iritis
Infrecuentes:	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudores nocturnos
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Dolor osteomuscular, espasmos musculares, dolor osteomuscular torácico, dolor de mandíbula, dolor cervical
Infrecuentes:	Dolor en fosa lumbar
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes:	Dolor, escalofríos
Frecuentes:	Edema periférico, reacción relacionada con la infusión, dolor torácico no cardíaco

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción renal

El tratamiento con bisfosfonatos intravenosos –entre ellos el ácido zoledrónico– se ha asociado con la aparición de disfunción renal, que se manifiesta como un deterioro de la función renal (p. ej., un aumento de la creatinemia) y, en raros casos, como una insuficiencia renal aguda. Se ha observado disfunción renal tras la administración de ácido zoledrónico, sobre todo en pacientes con disfunción renal subyacente o con factores de riesgo adicionales (p. ej., edad avanzada, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, deshidratación severa), la mayoría de los cuales recibían una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas, aunque también se ha observado en pacientes que recibieron una sola dosis.

En el ensayo fundamental HORIZON-PFT, la variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales en los grupos de Aclasta y del placebo fueron comparables durante un período de 3 años. Se observó un aumento transitorio de la creatinemia en un plazo de 10 días después de la administración en el 1,8% de las pacientes tratadas con Aclasta frente a un 0,8% de las que recibieron el placebo.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, de 3 años de duración, el 2,9% de las pacientes que seguían recibiendo Aclasta (es decir, con una exposición total de 6 años a Aclasta) frente al 0,65% de las pacientes que interrumpieron el tratamiento (es decir, con 3 años de exposición a Aclasta en el estudio fundamental seguidos por 3 años de exposición al placebo en el ensayo de ampliación) presentaron elevaciones transitorias de la creatinina sérica. Sin embargo, la variación media de la creatinina sérica entre el

inicio y el fin del ensayo fue $< 0,5 \mu\text{mol/l}$ en ambos grupos (a saber, $+0,4$ y $-0,26 \mu\text{mol/l}$, respectivamente).

En los ensayos clínicos realizados para justificar el uso de Aclasta en las indicaciones de prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres, tratamiento de la osteoporosis masculina, así como tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales fueron comparables entre los grupos de Aclasta y del placebo o del fármaco de referencia.

En el ensayo clínico sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración y un mes después de la primera dosis) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales fueron comparables entre los grupos de Aclasta y del placebo.

Hipocalcemia

En el ensayo fundamental HORIZON-PFT, aproximadamente el 0,2% de las pacientes presentaron disminuciones notables de las concentraciones séricas de calcio (hasta quedar por debajo de $1,87 \text{ mmol/l}$) tras la administración de Aclasta. No se observaron casos de hipocalcemia sintomática.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, el 0,4% de las pacientes que recibieron placebo durante el ensayo fundamental y Aclasta durante el ensayo de ampliación presentaron episodios confirmados de hipocalcemia. En los otros grupos de tratamiento no hubo episodios confirmados de hipocalcemia. Todos los casos fueron asintomáticos y no fue necesario tratarlos ni proceder a intervención alguna.

En el ensayo HORIZON-RFT y en los ensayos sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina y el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, ningún paciente presentó concentraciones séricas de calcio inferiores a $1,87 \text{ mmol/l}$ durante el tratamiento.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, una paciente presentó concentraciones séricas de calcio inferiores a $1,87 \text{ mmol/l}$ durante el tratamiento.

En los ensayos sobre la enfermedad de Paget se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1% de los pacientes, la cual se resolvió en todos los casos.

Reacciones locales

En el ensayo HORIZON-PFT se notificaron reacciones locales en el sitio de la infusión con una incidencia del 0,7%, tales como enrojecimiento, hinchazón o dolor tras la administración del ácido zoledrónico.

En el ensayo HORIZON-RFT se observaron porcentajes equivalentes de reacciones locales en los grupos de Aclasta y del placebo.

En el ensayo sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina se observó una incidencia de reacciones locales del 2,6% en el grupo del ácido zoledrónico y del 1,4% en el grupo del alendronato.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica se observó una incidencia de reacciones locales del 1,1% en el grupo de Aclasta frente al 2,0% en el grupo del placebo.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) sobre todo en pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico (casos infrecuentes). Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, que incluían osteomielitis, y la mayoría de los casos se referían a pacientes oncológicos sometidos a extracciones dentales u otro tipo de intervenciones quirúrgicas odontológicas. La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) tiene muchos factores de riesgo bien documentados como diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, radioterapia, corticoesteroides) y comorbilidad (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, afección dental preexistente). Aunque no se ha determinado la relación causal, es prudente evitar la cirugía odontológica, ya que podría prolongarse la recuperación

En el ensayo fundamental HORIZON-PFT, en el que la población por intención de tratar (IT) se componía de 7736 pacientes, se notificó osteonecrosis de la mandíbula en una paciente tratada con Aclasta y en una que recibió el placebo; ambos casos se resolvieron.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, en el que la población por intención de tratar (IT) se componía de 2456 pacientes, se observaron dos casos confirmados de osteonecrosis de la mandíbula, uno en el grupo de pacientes que recibieron Aclasta durante el ensayo fundamental y durante el ensayo de ampliación (esto es, con una exposición total de 6 años a Aclasta) y otro en el grupo de pacientes que recibieron placebo en el ensayo fundamental y Aclasta en el ensayo de ampliación (esto es, con una exposición de 3 años a Aclasta). Las dos pacientes tenían antecedentes de higiene dental deficiente y ambas se recuperaron por completo.

No se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en el ensayo HORIZON-RFT ni en los ensayos sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina, el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas.

Fibrilación auricular

En un ensayo de 3 años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (HORIZON-PFT), la incidencia total de eventos adversos de fibrilación auricular fue del 2,5% (96/3862) en el grupo de Aclasta frente al 1,9% (75/3852) en el grupo del placebo. La incidencia de fibrilación auricular grave fue del 1,3% (51/3862) en las pacientes tratadas con Aclasta frente al 0,6% (22/3852) en las del grupo que recibió placebo. Se desconoce el mecanismo subyacente de este aumento de la incidencia de fibrilación auricular. El desequilibrio observado en este ensayo no se ha observado en otros estudios clínicos con ácido zoledrónico.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, la incidencia de eventos adversos de fibrilación auricular fue del 3,4% (21/613) en el grupo de pacientes que recibieron Aclasta en el estudio fundamental y en el estudio de ampliación (esto es, con una exposición total de 6 años a Aclasta) frente al 2,1% (13/616) en pacientes que recibieron Aclasta en el estudio fundamental (esto es, con 3 años de exposición) y placebo en el estudio de ampliación. La incidencia de eventos adversos graves de fibrilación auricular fue del 2% (12/613) en pacientes tratados durante 6 años con Aclasta en comparación con el 1,1% (7/616) en pacientes que recibieron Aclasta durante 3 años y luego placebo durante 3 años. Estos desequilibrios no fueron estadísticamente significativos.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas proceden de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura médica desde la comercialización del producto. Dado que tales reacciones las comunica de forma espontánea una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia con fiabilidad, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 4 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos oculares <u>Escleritis, proftalmia</u>
Trastornos del sistema inmunitario Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacción anafiláctica, shock anafiláctico, <u>angioedema</u> , broncoespasmo, urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición Deshidratación debida a los síntomas posteriores a la administración, tales como fiebre, vómitos y diarrea; hipotensión arterial en pacientes con factores de riesgo subyacentes, <u>hipofosfatemia</u>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo <u>Osteonecrosis</u> de la mandíbula (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal que requirió diálisis o tuvo un desenlace mortal*, disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
*Sobre todo en pacientes con afectación renal preexistente u otros factores de riesgo, tales como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos <u>nefrotóxicos</u> o diuréticos o la deshidratación durante el período posterior a la infusión.

Embarazo

Resumen de los riesgos

Aclasta está contraindicado durante el embarazo. Los estudios en ratas han revelado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el riesgo para los seres humanos.

Existe un riesgo teórico de daño fetal (p. ej., anomalías óseas o de otro tipo) si una mujer se queda embarazada mientras recibe tratamiento con bisfosfonatos. Aún no se ha establecido el efecto sobre dicho riesgo de variables tales como el tiempo transcurrido entre el cese del tratamiento con bisfosfonatos y el momento de la concepción, el tipo particular de bisfosfonato utilizado y la vía de administración

Datos

Datos en humanos

Se carece de información sobre el uso del ácido zoledrónico en mujeres embarazadas.

Datos en animales

Se realizaron estudios de teratogenia en dos especies, administrándose en ambos casos el ácido zoledrónico por vía subcutánea. En ratas, se observó teratogenia en dosis $\geq 0,2$ mg/kg/día (2,4 veces mayor que la exposición humana anticipada basada en la comparación del AUC), manifestada en forma de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia con la dosis más baja que se utilizó en las ratas, es decir, con 0,01 mg/kg/día.

En los conejos no se observaron ni efectos teratógenos ni efectos embriofetales, pero en cambio la toxicidad materna fue notable con la dosis de 0,1 mg/kg/día. Los efectos adversos maternos se asociaron con hipocalcemia inducida por el fármaco, y puede que se debiesen a ésta.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Aclasta está contraindicado en las mujeres que amamantan

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas de la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Aclasta.

Infecundidad

Se observó que la fecundidad disminuye en las ratas que reciben dosis subcutáneas de 0,1 mg/kg/día de ácido Zoledronico. Se carece de datos en los seres humanos.

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 Reacciones Adversas**
- **Inserto, información para prescribir y declaración sucinta Versión NPI, 28 de Noviembre de 2016**

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La información sobre reacciones adversas contenida en este apartado procede de distintos estudios del programa clínico

Aclasta se investigó en:

La osteoporosis posmenopáusica, en el ensayo clínico fundamental sobre fracturas, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y multinacional (HORIZON-PFT), en el que participaron 7736 mujeres, y en su estudio de ampliación, en el que participaron 2456 mujeres;

La enfermedad de Paget, en dos ensayos clínicos de eficacia y seguridad, aleatorizados y con doble enmascaramiento, que incluyeron a 357 pacientes;

La prevención de fracturas clínicas en pacientes con una fractura de cadera reciente causada por un traumatismo de baja intensidad, en un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (HORIZON-RFT) que valoró criterios clínicos en 2127 pacientes de ambos sexos.

En varones con osteoporosis u osteoporosis importante secundaria a un hipogonadismo, en un ensayo clínico multicéntrico, comparativo con un fármaco de referencia, aleatorizado y con doble enmascaramiento que incluyó a 302 varones.

La prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas con osteopenia, en un ensayo clínico multicéntrico de 2 años de duración, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en el que participaron 581 mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la osteoporosis masculina, prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, y tratamiento y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante)

En los estudios realizados para justificar el uso de Aclasta en el tratamiento de la osteoporosis masculina y posmenopáusica, la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, y el tratamiento y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante), no hubo diferencias significativas en la incidencia total de eventos adversos graves en comparación con un placebo o un fármaco de referencia, y la mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Aclasta se administró una vez al año en todos los ensayos clínicos antes mencionados.

Al igual que otros bisfosfonatos administrados por vía intravenosa, Aclasta se ha asociado con especial frecuencia a los siguientes síntomas (las frecuencias indicadas proceden del ensayo sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica): fiebre (18,1%), mialgia (9,4%), síntomas pseudogripales (7,8%), artralgia (6,8%) y cefalea (6,5%), la mayor parte de los cuales aparecieron durante los 3 primeros días posteriores a la administración de Aclasta. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad entre leve y moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días tras su aparición. La incidencia de estos síntomas disminuyó de manera pronunciada al administrar las siguientes dosis anuales de Aclasta.

La incidencia de los síntomas que se observan durante los 3 primeros días después de la infusión de Aclasta puede reducirse aproximadamente un 50% si se administra paracetamol o ibuprofeno según las necesidades poco después de la administración de Aclasta.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos, ordenadas por clases de órgano, aparato o sistema según la clasificación del diccionario MedDRA; se trata de reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores), notificadas durante el conjunto de ensayos clínicos que se efectuaron para justificar su uso en las siguientes indicaciones: tratamiento de la

osteoporosis masculina y posmenopáusica, prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera causada por un traumatismo de baja intensidad, y tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y de la enfermedad de Paget (osteítis deformante). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa según la siguiente clasificación (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con **Aclasta** (según la evaluación de los investigadores) observadas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes:	Gripe, rinoфарингитис
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes:	Anemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Infrecuentes:	Disminución del apetito*
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Letargo*, parestesia, somnolencia, temblor, síncope
Trastornos oculares	
Infrecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular
Raras:	Uveítis*, epiescleritis, iritis
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuentes:	Vértigo
Trastornos vasculares	
Infrecuentes:	Hipertensión arterial, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuentes:	Tos, disnea*
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea
Infrecuentes:	Dispepsia*, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, xerostomía, esofagitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes:	Exantema, hiperhidrosis*, prurito, eritema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia*, artralgia*, dolor óseo, lumbalgia, dolor de extremidades
Infrecuentes:	Dolor cervical, rigidez osteomuscular*, hinchazón articular*, espasmos musculares, dolor osteomuscular torácico*, dolor osteomuscular, rigidez articular*, artritis, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuentes:	Elevación de la creatinina sanguínea, polaquiuria, proteinuria
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes:	Pirexia
Frecuentes:	Enfermedad pseudoartricial, escalofríos, cansancio*, astenia, dolor*, malestar general
Infrecuentes:	Edema periférico, sed*, reacción de fase aguda*, dolor torácico no cardíaco

* Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos individuales fueron: **Muy frecuentes:** mialgia, artralgia, cansancio, dolor. **Frecuentes:** letargo, disnea, dispepsia, esofagitis, dolor abdominal, hiperhidrosis, rigidez osteomuscular (muscular), hinchazón articular, dolor osteomuscular torácico, rigidez articular, disminución del apetito, sed, reacción de fase aguda. **Infrecuentes:** uveítis.

Tabla 2 Reacciones adversas adicionales que se notificaron en los estudios individuales, pero con una menor frecuencia en el grupo de Aclasta que en el grupo del placebo

Trastornos cardíacos
Fibrilación auricular*, palpitaciones
Trastornos oculares
Hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales
Gastritis, odontalgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración
Reacción en el sitio de la infusión
Pruebas complementarias
Elevación de la proteína C reactiva
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso
<u>Disgeusia</u>

*véase más abajo el subapartado correspondiente a la fibrilación auricular en el subapartado «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

El perfil global de seguridad y tolerabilidad de Aclasta en la prevención de la osteoporosis fue comparable al perfil de reacciones adversas notificado en el ensayo clínico sobre el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con Aclasta, aunque las pacientes osteopénicas mostraron una mayor incidencia de síntomas en los 3 días siguientes a la infusión: dolor, fiebre, escalofríos, mialgia, náuseas, cefalea, cansancio, mareo y artralgia. La mayoría de estos síntomas fueron de intensidad entre leve y moderada y se resolvieron en un plazo de 3 días tras su aparición. La incidencia de tales síntomas disminuyó al administrar la siguiente dosis de Aclasta. La Tabla 3 resume las reacciones adversas presuntamente asociadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, que se notificaron más de una vez y que no figuran en la Tabla 1, o bien que se notificaron con una mayor frecuencia en esta indicación, clasificadas en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$).

Tabla 3 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con Aclasta (según la evaluación de los investigadores) en la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas, que no figuran en la Tabla 1 o que se notificaron con mayor frecuencia en esta indicación

Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Temblores, letargo
Infrecuentes:	Hipoestesia, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis, dolor ocular, iritis
Infrecuentes:	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudores nocturnos
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Dolor osteomuscular, espasmos musculares, dolor osteomuscular torácico, dolor de mandíbula, dolor cervical
Infrecuentes:	Dolor en fosa lumbar
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes:	Dolor, escalofríos
Frecuentes:	Edema periférico, reacción relacionada con la infusión, dolor torácico no cardíaco

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción renal

El tratamiento con bisfosfonatos intravenosos –entre ellos el ácido zoledrónico– se ha asociado con la aparición de disfunción renal, que se manifiesta como un deterioro de la función renal (p. ej., un aumento de la creatinemia) y, en raros casos, como una insuficiencia renal aguda. Se ha observado disfunción renal tras la administración de ácido zoledrónico, sobre todo en pacientes con disfunción renal subyacente o con factores de riesgo adicionales (p. ej., edad avanzada, pacientes oncológicos tratados con quimioterapia, coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, deshidratación severa), la mayoría de los cuales recibían una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas, aunque también se ha observado en pacientes que recibieron una sola dosis.

En el ensayo fundamental HORIZON-PFT, la variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales en los grupos de Aclasta y del placebo fueron comparables durante un período de 3 años. Se observó un aumento transitorio de la creatinemia en un plazo de 10 días después de la administración en el 1,8% de las pacientes tratadas con Aclasta frente a un 0,8% de las que recibieron el placebo.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, de 3 años de duración, el 2,9% de las pacientes que seguían recibiendo Aclasta (es decir, con una exposición total de 6 años a Aclasta) frente al 0,65% de las pacientes que interrumpieron el tratamiento (es decir, con 3 años de exposición a Aclasta en el estudio fundamental seguidos por 3 años de exposición al placebo en el ensayo de

ampliación) presentaron elevaciones transitorias de la creatinina sérica. Sin embargo, la variación media de la creatinina sérica entre el inicio y el fin del ensayo fue $< 0,5 \mu\text{mol/l}$ en ambos grupos (a saber, $+0,4$ y $-0,26 \mu\text{mol/l}$, respectivamente).

En los ensayos clínicos realizados para justificar el uso de Aclasta en las indicaciones de prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres, tratamiento de la osteoporosis masculina, así como tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales fueron comparables entre los grupos de Aclasta y del placebo o del fármaco de referencia.

En el ensayo clínico sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la variación de la depuración de creatinina (determinada anualmente antes de la administración y un mes después de la primera dosis) y la incidencia de insuficiencia y disfunción renales fueron comparables entre los grupos de Aclasta y del placebo.

Hipocalcemia

En el ensayo fundamental HORIZON-PFT, aproximadamente el 0,2% de las pacientes presentaron disminuciones notables de las concentraciones séricas de calcio (hasta quedar por debajo de $1,87 \text{ mmol/l}$) tras la administración de Aclasta. No se observaron casos de hipocalcemia sintomática.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, el 0,4% de las pacientes que recibieron placebo durante el ensayo fundamental y Aclasta durante el ensayo de ampliación presentaron episodios confirmados de hipocalcemia. En los otros grupos de tratamiento no hubo episodios confirmados de hipocalcemia. Todos los casos fueron asintomáticos y no fue necesario tratarlos ni proceder a intervención alguna.

En el ensayo HORIZON-RFT y en los ensayos sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina y el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, ningún paciente presentó concentraciones séricas de calcio inferiores a $1,87 \text{ mmol/l}$ durante el tratamiento.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, una paciente presentó concentraciones séricas de calcio inferiores a $1,87 \text{ mmol/l}$ durante el tratamiento.

En los ensayos sobre la enfermedad de Paget se observó hipocalcemia sintomática en aproximadamente el 1% de los pacientes, la cual se resolvió en todos los casos.

Reacciones locales

En el ensayo HORIZON-PFT se notificaron reacciones locales en el sitio de la infusión con una incidencia del 0,7%, tales como enrojecimiento, hinchazón o dolor tras la administración del ácido zoledrónico.

En el ensayo HORIZON-RFT se observaron porcentajes equivalentes de reacciones locales en los grupos de Aclasta y del placebo.

En el ensayo sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina se observó una incidencia de reacciones locales del 2,6% en el grupo del ácido zoledrónico y del 1,4% en el grupo del alendronato.

En el ensayo sobre la prevención de la osteoporosis posmenopáusica se observó una incidencia de reacciones locales del 1,1% en el grupo de Aclasta frente al 2,0% en el grupo del placebo.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis (principalmente de la mandíbula) sobre todo en pacientes oncológicos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico (casos infrecuentes). Muchos de estos pacientes presentaban signos de infección local, que incluían osteomielitis, y la mayoría de los casos se referían a pacientes oncológicos sometidos a extracciones dentales u otro tipo de intervenciones quirúrgicas odontológicas. La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) tiene muchos factores de riesgo bien documentados como diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, fármacos antiangiogénicos, radioterapia, corticoesteroides) y comorbilidad (p. ej., anemia, coagulopatías, infección, afección dental preexistente). Aunque no se ha determinado la relación causal, es prudente evitar la cirugía odontológica, ya que podría prolongarse la recuperación

En el ensayo fundamental HORIZON-PFT, en el que la población por intención de tratar (IT) se componía de 7736 pacientes, se notificó osteonecrosis de la mandíbula en una paciente tratada con Aclasta y en una que recibió el placebo; ambos casos se resolvieron.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, en el que la población por intención de tratar (IT) se componía de 2456 pacientes, se observaron dos casos confirmados de osteonecrosis de la mandíbula, uno en el grupo de pacientes que recibieron Aclasta durante el ensayo fundamental y durante el ensayo de

ampliación (esto es, con una exposición total de 6 años a Aclasta) y otro en el grupo de pacientes que recibieron placebo en el ensayo fundamental y Aclasta en el ensayo de ampliación (esto es, con una exposición de 3 años a Aclasta). Las dos pacientes tenían antecedentes de higiene dental deficiente y ambas se recuperaron por completo.

No se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula en el ensayo HORIZON-RFT ni en los ensayos sobre el tratamiento de la osteoporosis masculina, el tratamiento y la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas.

Fibrilación auricular

En un ensayo de 3 años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (HORIZON-PFT), la incidencia total de eventos adversos de fibrilación auricular fue del 2,5% (96/3862) en el grupo de Aclasta frente al 1,9% (75/3852) en el grupo del placebo. La incidencia de fibrilación auricular grave fue del 1,3% (51/3862) en las pacientes tratadas con Aclasta frente al 0,6% (22/3852) en las del grupo que recibió placebo. Se desconoce el mecanismo subyacente de este aumento de la incidencia de fibrilación auricular. El desequilibrio observado en este ensayo no se ha observado en otros estudios clínicos con ácido zoledrónico.

En el ensayo de ampliación HORIZON-PFT, la incidencia de eventos adversos de fibrilación auricular fue del 3,4% (21/613) en el grupo de pacientes que recibieron Aclasta en el estudio fundamental y en el estudio de ampliación (esto es, con una exposición total de 6 años a Aclasta) frente al 2,1% (13/616) en pacientes que recibieron Aclasta en el estudio fundamental (esto es, con 3 años de exposición) y placebo en el estudio de ampliación. La incidencia de eventos adversos graves de fibrilación auricular fue del 2% (12/613) en pacientes tratados durante 6 años con Aclasta en comparación con el 1,1% (7/616) en pacientes que recibieron Aclasta durante 3 años y luego placebo durante 3 años. Estos desequilibrios no fueron estadísticamente significativos.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas proceden de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura médica desde la comercialización del producto. Dado que tales reacciones las comunica de forma espontánea una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia con fiabilidad, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 4 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos oculares Escleritis, <u>proftalmia</u>
Trastornos del sistema inmunitario Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacción anafiláctica, shock anafiláctico, <u>angioedema</u> , broncoespasmo, urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición Deshidratación debida a los síntomas posteriores a la administración, tales como fiebre, vómitos y diarrea; hipotensión arterial en pacientes con factores de riesgo subyacentes, <u>hipofosfatemia</u>
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo <u>Osteonecrosis</u> de la mandíbula (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos renales y urinarios Insuficiencia renal que requirió diálisis o tuvo un desenlace mortal*, disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
*Sobre todo en pacientes con afectación renal preexistente u otros factores de riesgo, tales como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos <u>nefrotóxicos</u> o diuréticos o la deshidratación durante el período posterior a la infusión.

Embarazo

Resumen de los riesgos

Aclasta está **contraindicado** durante el embarazo. Los estudios en ratas han revelado efectos tóxicos en la función reproductora. Se desconoce el riesgo para los seres humanos.

Existe un riesgo teórico de daño fetal (p. ej., anomalías óseas o de otro tipo) si una mujer se queda embarazada mientras recibe tratamiento con bisfosfonatos. Aún no se ha establecido el efecto sobre dicho riesgo de variables tales como el tiempo transcurrido entre el cese del tratamiento con bisfosfonatos y el momento de la concepción, el tipo particular de bisfosfonato utilizado y la vía de administración

Datos

Datos en humanos

Se carece de información sobre el uso del ácido zoledrónico en mujeres embarazadas.

Datos en animales

Se realizaron estudios de teratogenia en dos especies, administrándose en ambos casos el ácido zoledrónico por vía subcutánea. En ratas, se observó teratogenia en dosis $\geq 0,2$ mg/kg/día (2,4 veces mayor que la exposición humana anticipada basada en la comparación del AUC), manifestada en forma de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. Se observó distocia con la dosis más baja que se utilizó en las ratas, es decir, con 0,01 mg/kg/día.

En los conejos no se observaron ni efectos teratógenos ni efectos embriofetales, pero en cambio la toxicidad materna fue notable con la dosis de 0,1 mg/kg/día. Los efectos adversos maternos se asociaron con hipocalcemia inducida por el fármaco, y puede que se debiesen a ésta.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Aclasta está contraindicado en las mujeres que amamantan

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas de la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento con Aclasta.

Infecundidad

Se observó que la fecundidad disminuye en las ratas que reciben dosis subcutáneas de 0,1 mg/kg/día de ácido Zoledronico. Se carece de datos en los seres humanos.

3.4.11. WELLBUTRIN® XL 150 mg WELLBUTRIN® XL 300 mg

Expediente : 19967275/19967276
Radicado : 2017014281/2017014283
Fecha : 06/02/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 150mg de Bupropion Clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 300mg de Bupropion Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones:

La formulación Wellbutrin xl se indica en el tratamiento de episodios depresivos mayores. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con Wellbutrin xl resulta eficaz para prevenir una recidiva.

Contraindicaciones:

Wellbutrin xl se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad al bupropion, o a cualquiera de los componentes de la preparación. wellbutrin xl se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos. wellbutrin xl se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes. wellbutrin xl en tabletas contiene bupropion, por lo cual no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis. wellbutrin xl se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una

formulación de bupropion de liberación inmediata. se contraindica el uso concomitante de wellbutrin xl con inhibidores de la monoaminoxidasa (imaos). deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con imaos irreversibles y la iniciación del tratamiento con wellbutrin xl tabletas.

Advertencias y precauciones

Convulsiones

No se debe exceder la dosis recomendada de wellbutrin xl, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con wellbutrin xl, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, wellbutrin xl debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- Historial de traumatismos craneoencefálicos.
- Tumor en el sistema nervioso central (SNC).
- Historial de convulsiones.
- Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con wellbutrin xl, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con wellbutrin xl debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática:

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una

mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, wellbutrin xl debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada.

wellbutrin xl debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes.

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis y frecuencia reducida, ya que el bupropion y sus metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad al bupropion. Por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración.

Niños y adolescentes <18 años de edad

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, así como otros trastornos psiquiátricos,

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos:

Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las

primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa.

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar

un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear wellbutrin xl en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tensión arterial

En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial; además, el uso concomitante de bupropion con algún sistema transdérmico de nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial.

Vías inadecuadas de administración:

bupropion está indicado únicamente para administración oral. Se ha reportado que la inhalación de las tabletas pulverizadas o la inyección del bupropion disuelto puede llevar a una liberación rápida, una absorción más acelerada y a una potencial sobredosis. Convulsiones y/o casos de muerte se han reportado cuando bupropion ha sido administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

- En embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay datos acerca del efecto de bupropion en la fertilidad humana. Un estudio de reproducción en ratas no reveló evidencia de disminución en la fertilidad.

Embarazo:

En algunos estudios epidemiológicos acerca del desenlace del embarazo, se ha reportado aumento en el riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares en asociación con la exposición materna a bupropion durante el primer trimestre. Estos

hallazgos no son consistentes en todos los estudios. El médico prescriptor necesitará sopesar la opción de tratamientos alternativos para mujeres embarazadas o que planeen embarazarse, y solo deberían prescribir wellbutrin xl si los beneficios esperados son más importantes que los riesgos potenciales.

La proporción de defectos cardíacos congénitos observados prospectivamente en embarazos con exposición prenatal a bupropion durante el primer trimestre en el registro internacional de embarazo fue 9/675 (1.3%).

en un estudio retrospectivo, realizado en una base de datos de atención asistida (n=7,005 lactantes), no se observó una mayor proporción de malformaciones congénitas (2.3%) o cardiovasculares (1.1%), asociadas con la exposición al bupropion durante el primer trimestre de embarazo (n=1,213 lactantes), en comparación con el uso de otros antidepresivos durante el primer trimestre (n=4,743 lactantes: 2.3% y 1.1% para malformaciones congénitas y cardiovasculares, respectivamente), o con el uso de bupropion fuera del primer trimestre (n=1,049: 2.2% y 1.0%, respectivamente).

En un análisis retrospectivo de control de casos usando datos del estudio nacional de prevención de defectos congénitos (national birth defects prevention study), hubo 12383 casos de lactantes y 5869 lactantes control. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la ocurrencia del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón (left outflow tract heart defect) en el lactante y el reporte hecho por las propias madres acerca del consumo de bupropion tempranamente durante el embarazo (n=10; or ajustado =2.6; 95% ic 1.2, 5.7). No se observó asociación entre el uso de bupropion por las madres y cualquier otro tipo de defecto cardíaco o con todas las categorías de defectos cardíacos combinados.

Un análisis extendido de datos de control de casos del estudio de defectos congénitos del centro epidemiológico slone (slone epidemiology center birth defects study) incluyó 7913 casos de lactantes con defectos cardíacos y 8611 controles. No se encontró aumento estadísticamente significativo del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón con el uso de bupropion de las madres (n=2; or ajustado = 0.4; 95% ic 0.1, 1.6). Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa de defectos septales ventriculares (n=17; or ajustado =2.5; 95% ic 1.3, 5.0) después del uso de bupropion solo durante el primer trimestre.

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 Efectos Adversos
- Aprobación del Inserto y la Información Para Prescribir Versión GDS26/IPI10 de 10 de octubre de 2016

Nuevos Efectos Adversos:

La siguiente lista proporciona información sobre los efectos adversos, clasificados por los sistemas corporales, que se identificaron a partir de la experiencia clínica.

En el cuerpo (generales):

Fiebre, dolor torácico, astenia.

Cardiovasculares:

Taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, hipotensión ortostática, elevaciones en la tensión arterial (en algunos casos severas), rubefacción, síncope.

SNC:

Convulsiones (véase Advertencias y Precauciones), insomnio, temblores, distonía, ataxia, Parkinsonismo, espasmos, falta de coordinación, trastornos en la concentración, cefalea, mareos, depresión, confusión, delirios, ideación paranoide, alucinaciones, agitación, inquietud, ansiedad, irritabilidad, hostilidad, agresividad, despersonalización, sueños anormales, alteración de la memoria, parestesia.

Endocrinos y metabólicos:

Anorexia, pérdida de peso, trastornos de la glucemia, hiponatremia.

Gastrointestinales:

Boca seca, trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas y vómito, dolor abdominal, estreñimiento.

Genitourinarios:

Polaquiuria y/o retención urinaria.

Hepatobiliares:

Elevación de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis.

Cutáneos / Hipersensibilidad:

Exantema, prurito, sudación. Reacciones de hipersensibilidad cuya severidad varía de urticaria a angioedema, disnea/broncoespasmo y, en raras ocasiones, choque anafiláctico. También se han producido comunicaciones de artralgia, mialgia y fiebre, en asociación con exantema y otros síntomas que sugieren una reacción de hipersensibilidad tardía. Es posible que estos síntomas asemejen la enfermedad del suero.

En raras ocasiones, también se han comunicado casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson.

Sentidos especiales:

Acúfenos, trastornos visuales, trastornos del gusto.

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 Efectos Adversos**
- **Inserto y la Información Para Prescribir Versión GDS26/IP10 de 10 de octubre de 2016**

Nuevos Efectos Adversos:

La siguiente lista proporciona información sobre los efectos adversos, clasificados por los sistemas corporales, que se identificaron a partir de la experiencia clínica.

En el cuerpo (generales):

Fiebre, dolor torácico, astenia.

Cardiovasculares:

Taquicardia, palpitaciones, vasodilatación, hipotensión ortostática, elevaciones en la tensión arterial (en algunos casos severas), rubefacción, síncope.

SNC:

Convulsiones (véase Advertencias y Precauciones), insomnio, temblores, distonía, ataxia, Parkinsonismo, espasmos, falta de coordinación, trastornos en la concentración, cefalea, mareos, depresión, confusión, delirios, ideación paranoide, alucinaciones, agitación, inquietud, ansiedad, irritabilidad, hostilidad,

agresividad, despersonalización, sueños anormales, alteración de la memoria, parestesia.

Endocrinos y metabólicos:

Anorexia, pérdida de peso, trastornos de la glucemia, hiponatremia.

Gastrointestinales:

Boca seca, trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas y vómito, dolor abdominal, estreñimiento.

Genitourinarios:

Polaquiuria y/o retención urinaria.

Hepatobiliares:

Elevación de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis.

Cutáneos / Hipersensibilidad:

Exantema, prurito, sudación. Reacciones de hipersensibilidad cuya severidad varía de urticaria a angioedema, disnea/broncoespasmo y, en raras ocasiones, choque anafiláctico. También se han producido comunicaciones de artralgia, mialgia y fiebre, en asociación con exantema y otros síntomas que sugieren una reacción de hipersensibilidad tardía. Es posible que estos síntomas asemejen la enfermedad del suero.

En raras ocasiones, también se han comunicado casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson.

Sentidos especiales:

Acúfenos, trastornos visuales, trastornos del gusto.

3.4.12. XOLAIR® 150 mg

Expediente : 19953339
 Radicado : 2017020245
 Fecha : 16/02/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada 1.2mL de producto reconstituido contiene 150mg de Omalizumab

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados. xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea, que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas: como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas. Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab. Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso. Parasitosis: la ige puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. un ensayo comparativo con placebo efectuado en

pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con xolair. Generales: xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo. xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia e o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas. xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre xolair a estos pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual. Recomendación al usuario: este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Jeringa precargada, individuos sensibles al látex: el capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de xolair en jeringa precargada en personas sensibles al latex.

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 Reacciones Adversas
- Aprobación del prospecto Internacional 22 de Julio de 2015

Nuevas Reacciones Adversas

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefaleas y reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, tumefacción, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron las cefaleas, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los acontecimientos eran de intensidad leve o moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con Xolair del análisis de la seguridad, desglosada por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	Faringitis
Raro:	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro:	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el fármaco
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea**
Infrecuente	Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos, broncoespasmo alérgico
Raro:	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen*
Infrecuente	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad
Raro:	Angioedema
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente	Fiebre (pirexia)*
Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuente	Aumento de peso, fatiga, brazos edematosos, síndrome seudogripal

*: En niños de entre 6 y <12 años de edad

** : Muy frecuente en niños de entre 6 y <12 años de edad

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de comparación.

Lista de reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas, y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); (de frecuencia) desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferido del MedDRA)	Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	150 mg N=175	300 mg N=412	
Infecciones e infestaciones				
Rinofaríngeitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuente
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Infección viral de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuente

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección urinaria (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Anafilaxia

Se ha estimado que, desde la comercialización del producto, la frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair ha sido del 0,2%, tomando como base de cálculo el número total de reacciones anafilácticas notificadas y una exposición total estimada superior a 500 000 años-paciente.

El riesgo de presentar reacciones anafilácticas después de la administración de Xolair podría ser mayor en los pacientes con antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de comparación. Los casos observados fueron infrecuentes (< 1/100) en ambos grupos de tratamiento activo y de comparación. En un estudio posterior de observación quinquenal de 5007 pacientes tratados con Xolair y de

2829 pacientes no tratados con Xolair, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un riesgo elevado de neoplasia maligna (cociente de tasas de incidencia: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62–1,13). En otro análisis de los estudios clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que participaron 4254 pacientes que recibieron Xolair y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de neoplasia maligna, a juzgar por las tasas de incidencia de 4,14 (14/3382 años-paciente) del grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39 –2,27).

La tasa de incidencia general de neoplasia maligna observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la que se observa en la población general.

No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de 6 a <12 años de edad del grupo del omalizumab de los ensayos clínicos, y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de comparación.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un análisis separado de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ATA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates

Parasitosis

En pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados

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 Reacciones Adversas**
- **Prospecto Internacional 22 de Julio de 2015**

Nuevas Reacciones Adversas

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos y adolescentes (mayores de 12 años) fueron cefaleas y reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, tumefacción, eritema y prurito. En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años de edad, las reacciones adversas más frecuentes fueron las cefaleas, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los acontecimientos eran de intensidad leve o moderada.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en la población total con asma alérgica tratada con Xolair del análisis de la seguridad, desglosada por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	Faringitis
Raro:	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro:	Reacciones anafilácticas y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el fármaco
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea**
Infrecuente	Mareos, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuente	Hipotensión postural, crisis vasomotoras
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Infrecuente	Tos, broncoespasmo alérgico
Raro:	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen*
Infrecuente	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Urticaria, exantema, prurito, fotosensibilidad
Raro:	Angioedema
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy frecuente	Fiebre (pirexia)*
Frecuente	Reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuente	Aumento de peso, fatiga, brazos edematosos, síndrome pseudogrietal

*: En niños de entre 6 y <12 años de edad

** : Muy frecuente en niños de entre 6 y <12 años de edad

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los pacientes que recibieron el tratamiento activo fueron muy similares a las del grupo de comparación.

Lista de reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas desde la comercialización del producto

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Vasculitis granulomatosa alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas, y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis

recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); (de frecuencia) desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferido del MedDRA)	Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	150 mg N=175	300 mg N=412	
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuente
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Infección viral de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuente

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección urinaria (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Anafilaxia

Se ha estimado que, desde la comercialización del producto, la frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair ha sido del 0,2%, tomando como base de cálculo el número total de reacciones anafilácticas notificadas y una exposición total estimada superior a 500 000 años-paciente.

El riesgo de presentar reacciones anafilácticas después de la administración de Xolair podría ser mayor en los pacientes con antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de comparación. Los casos observados fueron infrecuentes (< 1/100) en ambos grupos de tratamiento activo y de comparación. En un estudio posterior de observación quinquenal de 5007 pacientes tratados con Xolair y de 2829 pacientes no tratados con Xolair, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un riesgo elevado de neoplasia maligna (cociente de tasas de incidencia: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62–1,13). En otro análisis de los estudios clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que participaron 4254 pacientes que recibieron Xolair y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de neoplasia maligna, a juzgar por las tasas de incidencia de 4,14 (14/3382 años-paciente) del grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39 –2,27).

La tasa de incidencia general de neoplasia maligna observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la que se observa en la población general.

No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de 6 a <12 años de edad del grupo del omalizumab de los ensayos clínicos, y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de comparación.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un análisis separado de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ATA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates

Parasitosis

En pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados

3.4.13. BONDRONAT® CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 19950632
 Radicado : 2016187574
 Fecha : 27/12/2016
 Fecha C.R. : 27/03/2017
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada frasco vial de 6mL contiene 6mg de Acido Ibandronico, Sal Monosodica Monohidrato Equivalente a Ácido Ibandronico

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las concentraciones séricas de calcio por encima de los límites normales (hipercalcemia) como consecuencia de una neoplasia y osteopatía metastásica.

Contraindicaciones: Contraindicaciones, precauciones y advertencias: hipersensibilidad al medicamento o a sus análogos, se recomienda precaución en casos de insuficiencia renal grave, hipersensibilidad a otros bisfosfonatos, embarazo, lactancia, menores de 18 años, riesgo de fracturas atípicas del fémur.

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:

- Nuevas Contraindicaciones
- Nuevas Precauciones y Advertencias

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a sus análogos, hipersensibilidad a otros bisfosfonatos, embarazo, lactancia, pacientes menores de 18 años y pacientes con hipocalcemia no corregida.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Se recomienda precaución en casos de insuficiencia renal grave. Riesgo de fracturas atípicas del fémur.

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

- Nuevas Precauciones y Advertencias

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a sus análogos, hipersensibilidad a otros bisfosfonatos, embarazo, lactancia, pacientes menores de 18 años y pacientes con hipocalcemia no corregida.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Se recomienda precaución en casos de insuficiencia renal grave. Riesgo de fracturas atípicas del fémur.

3.4.14. SPIOLTO® RESPIMAT®

Expediente : 20082364
 Radicado : 2016189119
 Fecha : 29/12/2016
 Fecha C.R. : 27/03/2017
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada activación (pulsación) contiene 2.5mcg de Tiotropio y 2.5mcg de Olodaterol

Forma Farmacéutica: Solución para Inhalación

Indicaciones: Spiolto® Respimat® está indicado para el tratamiento de mantenimiento prolongado en un régimen de una administración diaria en pacientes con EPOC (lo cual comprende bronquitis crónica y enfisema) para reducir el grado de obstrucción de las vías aéreas, mejorar la calidad de vida, reducir la disnea asociada y aumentar la resistencia al ejercicio físico y reducir las exacerbaciones

Contraindicaciones: el uso de Spiolto® Respimat® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al tiotropio o al olodaterol o a cualquiera de los excipientes del producto.

Spiolto® Respimat® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. ej., ipratropio u oxitropio.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con insuficiencia renal: Por ser el tiotropio un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con un estrecho monitoreo

del paciente en los casos de insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de < 50 ml/min).

Síntomas oculares

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar spiolto® respimat®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Efectos sistémicos

spiolto® respimat® contiene un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada. Los agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada deben ser administrados con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta2 adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, según lo medido por incrementos en el pulso, la presión arterial y/o los síntomas. De producirse dichos efectos, puede ser necesario suspender el tratamiento. Asimismo, se han informado cambios electrocardiográficos (ecg) como consecuencia de los agonistas beta-adrenérgicos, como aplanamiento de la onda t y depresión del segmento st, si bien se desconoce la significancia clínica de estas observaciones.

Hipopotasemia:

Los agonistas beta2 adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipopotasemia en algunos pacientes, cuadro éste que tiene el potencial de provocar efectos cardiovasculares adversos. El descenso provocado en los niveles séricos de potasio es usualmente transitorio y no requiere de suplementación. en los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y por el

tratamiento concomitante, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiperglucemia:

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta2 adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en forma conjunta con otros medicamentos que contengan agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada. a los pacientes que hayan estado recibiendo agonistas beta2 adrenérgicos de acción breve inhalables en forma regular (p. ej., cuatro veces al día) debe indicárseles que los usen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición al olodaterol durante el embarazo.

Los estudios preclínicos realizados con tiotropio no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes.

Los datos preclínicos obtenidos en relación con el olodaterol revelaron efectos que son los típicos de los agonistas beta adrenérgicos administrados en múltiplos elevados de las dosis terapéuticas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de spiolto® Respimat® durante el embarazo.

Debe tomarse en consideración el efecto inhibitorio que ejercen los agonistas beta adrenérgicos, como es el olodaterol, uno de los componentes de spiolto® Respimat®, sobre las contracciones uterinas.

Lactancia:

No existen datos clínicos disponibles en torno a la exposición al tiotropio y/o al olodaterol en mujeres en período de lactancia.

En estudios en animales, se ha detectado la presencia de tiotropio y olodaterol y/o sus metabolitos en la leche de las ratas en período de lactancia, pero se desconoce si el tiotropio y/o el olodaterol pasa/n a la leche materna en los seres humanos.

Por lo tanto, spiolto® respimat® no debe ser usado en mujeres en período de lactancia, a menos que el beneficio previsto supere todo posible riesgo para el lactante.

Fertilidad:

No existen disponibles datos clínicos sobre el efecto en la fertilidad para el tiotropio ni para el olodaterol, y tampoco para la combinación de estos dos componentes. Los estudios preclínicos realizados con los componentes tiotropio y olodaterol, cada uno por separado, no reveló indicio alguno de efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias:

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

No obstante ello, debe informarse a los pacientes que se han informado mareos y visión borrosa con el uso de spiolto® respimat®, por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria. Si los pacientes tuvieran dichos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir vehículos u operar maquinaria.

Advertencias generales:

spiolto® Respimat® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

spiolto® respimat® no debe utilizarse en los cuadros de asma. La eficacia y la seguridad de spiolto® respimat® en el asma no han sido estudiadas.

Broncoespasmo agudo:

spiolto® respimat® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad:

Al igual que con todos los medicamentos, existe la posibilidad que se produzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de spiolto® respimat®.

Broncoespasmo paradójico:

Tal como sucede también con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que spiolto® respimat® provoque un broncoespasmo paradójico, cuadro éste que puede ser potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de spiolto® respimat® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria

En concordancia con lo que es dable esperar en vista de la actividad anticolinérgica que posee el tiotropio, spiolto® respimat® debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria.

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 en Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación de Inserto versión 20150708-CSA
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 0287-01 del 08 de Julio de 2015

Nuevas contraindicaciones

El uso de Spiolto® Respimat® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al tiotropio o al olodaterol o a cualquiera de los excipientes del producto.

Spiolto® Respimat® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. ej., ipratropio u oxitropio.

Nuevas Advertencias Y Precauciones Especiales

Advertencias generales

Spiolto® Respimat® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en los cuadros de asma. La eficacia y la seguridad de Spiolto® Respimat® en el asma no han sido estudiadas.

Broncoespasmo agudo:

Spiolto® Respimat® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad:

Al igual que con todos los medicamentos, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de Spiolto® Respimat®.

Broncoespasmo paradójico:

Tal como sucede también con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Spiolto® Respimat® provoque un broncoespasmo paradójico, cuadro éste que puede ser potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Spiolto® Respimat® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria:

En concordancia con lo que es dable esperar en vista de la actividad anticolinérgica que posee el tiotropio, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria.

Pacientes con insuficiencia renal:

Por ser el tiotropio un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con un estrecho monitoreo del paciente en los casos de insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de < 50 ml/min).

Síntomas oculares:

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar Spiolto® Respimat®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Efectos sistémicos:

Spiolto® Respimat® contiene un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada. Los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada deben ser administrados con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares:

Al igual que otros agonistas beta₂ adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, según lo medido por incrementos en el pulso, la presión arterial y/o los síntomas. De producirse dichos efectos, puede ser necesario suspender el tratamiento. Asimismo, se han informado cambios electrocardiográficos (ECG) como consecuencia de los agonistas beta-adrenérgicos, como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significancia clínica de estas observaciones.

Hipopotasemia:

Los agonistas beta₂ adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipopotasemia en algunos pacientes, cuadro éste que tiene el potencial de provocar efectos cardiovasculares adversos. El descenso provocado en los niveles séricos de potasio es usualmente transitorio y no requiere de suplementación. En los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiperglucemia:

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂ adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en forma conjunta con otros medicamentos que contengan agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado recibiendo agonistas beta₂ adrenérgicos de acción breve inhalables en forma regular (p. ej., cuatro veces al día) debe indicárseles que los usen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.4.

3.4.15. LOSARBAY® COMPRIMIDO RECUBIERTO 100 mg LOSARBAY® COMPRIMIDO RECUBIERTO 50 mg

Expediente : 20005114/19992900
Radicado : 2016109300/2017018063/2016109303/2017018087
Fecha : 13/02/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Losartan Potasico

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Losartan Potasico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antihipertensivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vertigo pasajero.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2016014895 emitido el 14/12/2016 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014allegado bajo radicado No. 2017018063
- Información para prescribir versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014 allegado bajo radicado No. 2017018063

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Losartan está contraindicado en los pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada, debido a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Contraindicado en el Embarazo, Lactancia y niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vértigo pasajero
Advertencias

Toxicidad fetal

Embarazo categoría C

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el 2º y 3er trimestre del embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los posibles efectos adversos neonatales

incluyen hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinúe la administración de losartan tan pronto como sea posible. Estos efectos adversos se encuentran usualmente asociados con el uso de estos fármacos durante el 2º y 3er trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinaron anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido entre fármacos que afectan al sistema renina angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

En el caso no usual en que no haya una alternativa apropiada a la terapia con fármacos que afectan al sistema renina angiotensina para una paciente en particular, informe la madre de los riesgos potenciales para el feto. Lleve a cabo exámenes con ultrasonido seriados para evaluar el ambiente intra-amniótico.

Si se observa oligohidramnios, discontinúe la administración de losartan, a menos que se considere necesario para salvar la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas, con base en las semanas de embarazo. Tanto pacientes con médicos deben estar al tanto, sin embargo, que el oligohidramnios pudiera no aparecer sino hasta después de que el feto ha sufrido lesiones irreversibles.

Observe estrechamente a los infantes con historial de exposición In útero a losartan en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia.

Se ha demostrado que el losartán potásico produce efectos adversos en fetos y recién nacidos de la rata, incluso disminución del peso corporal, retraso del desarrollo físico y del comportamiento, mortalidad y toxicidad renal. Con la excepción del aumento del peso neonatal (que se afectó a dosis de sólo 10 mg/kg al día), las dosis relacionadas con estos efectos superaron los 25 mg/kg al día (aproximadamente el triple de la dosis máxima recomendada para seres humanos de 100 mg, sobre la base de mg/m²). Estas observaciones se atribuyen a la exposición al fármaco al final del embarazo y durante la lactancia. En la leche de rata se demostró que había concentraciones significativas de losartán y de su metabolito activo en el plasma fetal de la rata durante la fase tardía del embarazo.

Hipotensión: pacientes con reducción del volumen

En los pacientes con una marcada reducción del volumen intravascular (p. ej, aquellos tratados con diuréticos), puede producirse hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con losartan. Esta situación debe corregirse antes de la administración de losartan o deberá emplearse una dosis inicial más baja.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos

casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Precauciones

Generales

Hipersensibilidad: Angioedema.

Alteración de la función hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, deberá administrarse la dosis más baja a los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona, se han comunicado cambios en la función renal en personas susceptibles tratadas con losartán; en algunos pacientes, estos cambios en la función renal fueron reversibles al interrumpir la terapia. En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (p. ej, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han comunicado problemas similares con losartán.

En los estudios con IECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Se han comunicado efectos similares con losartán; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deberán abordarse. En un estudio clínico realizado con pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue más alta en el grupo tratado con losartán, en comparación con el grupo que recibió placebo; sin embargo, pocos pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de hiperkalemia.

Información para los pacientes

Embarazo: debe informarse a las pacientes del género femenino en edad de concebir acerca de las consecuencias de la exposición a losartán durante el embarazo. Discuta

opciones de tratamiento con mujeres que planeen quedar embarazadas. Se debe indicar a estas pacientes que, en caso de embarazo, lo comuniquen a sus médicos lo antes posible.

Suplementos de potasio: debe indicarse a los pacientes tratados con losartan que no usen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contenga potasio, sin consultar con el médico que les ha prescrito el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

No se han constatado interacciones medicamentosas farmacocinéticas significativas en los estudios de interacciones con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. La rifampicina, un inductor del metabolismo farmacológico, redujo las concentraciones del losartán y su metabolito activo. En los seres humanos, se han estudiado dos inhibidores de la enzima P450 3A4. El ketoconazol no afectó a la conversión del losartán en su metabolito activo tras la administración intravenosa de losartán y la eritromicina no produjo efectos clínicamente significativos tras la administración oral. El fluconazol, un inhibidor de la enzima P450 2C9, redujo las concentraciones del metabolito activo y aumentó las de losartán. No se han investigado las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartán e inhibidores de la enzima P450 2C9. Las personas que no metabolizan el losartán a su metabolito activo han mostrado tener un defecto raro y específico de la enzima del citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la enzima que media fundamentalmente la conversión del losartán a su metabolito activo es la P450 2C9 y no la P450 3A4.

Tal como ocurre con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede llevar a un aumento del potasio sérico.

Litio: se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Durante el uso concomitante, vigile los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (inhibidores de la COX 2):

En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II (incluso losartan) puede resultar en deterioro de la función renal, incluso posible fallo renal agudo. Estos efectos son usualmente reversibles. Se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes que reciben tratamiento con losartan y AINES.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluso losartan, puede ser atenuado por los AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA): El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de ECA o aliskiren están asociados a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Se debe monitorizar estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en tratamiento con losartan y otros agentes que afectan al SRA. No coadministrar aliskiren junto con losartan en pacientes diabéticos. Evite usar aliskiren junto con losartan en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 ml/min).

Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad

El losartán potásico no fue carcinógeno cuando se administró en las dosis máximas toleradas a ratas y ratones durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembra a las que se administró la dosis más alta (270 mg/kg/ día) presentaron una incidencia ligeramente mayor de adenoma acinar pancreático.

Las dosis máximas toleradas (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/ día en ratones) generaron exposiciones sistémicas para el losartán y su metabolito farmacológicamente activo que fueron aproximadamente 160 y 90 veces (ratas), y 30 y 15 veces (ratones) mayores que la sufrida por un ser humano de 50 kg al que se le administren 100 mg al día.

El losartán potásico fue negativo en los ensayos de mutagenia microbiana y de mutagenia con células de mamífero V 79 y en los ensayos de elución alcalina in vitro y de aberraciones cromosómicas in vitro e in vivo. Además, el metabolito activo no mostró datos indicativos de genotoxicidad en los ensayos de mutagenia microbiana, elución alcalina in vitro y aberraciones cromosómicas in vitro.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no resultaron afectados en los estudios en los que se administraron dosis orales de losartán potásico de hasta aproximadamente 150 mg/kg/ día a ratas macho. La administración de dosis a niveles tóxicos en hembras (300/200 mg/kg/ día) se asoció a un descenso significativo ($p < 0.05$) en el número de cuerpos lúteos /hembra, implantes/hembra y fetos vivos/hembra, en la cesárea. En dosis de 100 mg/kg/día, sólo se observó un descenso en el número de cuerpos lúteos/hembra. La relación de estos hallazgos con el tratamiento farmacológico es incierta, ya que en estos niveles de dosificación no hubo efectos sobre los implantes/hembra, el porcentaje de pérdidas posteriores a la implantación ni los animales vivos/camada en el parto. En las ratas no gestantes a las que se administraron 135 mg/kg/día durante 7 días, las exposiciones sistémicas (AUC) para losartán y su metabolito activo fueron aproximadamente 66 y 26 veces mayores que la

exposición alcanzada en humanos con la dosis diaria máxima recomendada en humanos (100 mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos solicitados, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014 allegado bajo radicados No. 2017018063 y No. 2017018087**
- **Información para prescribir versión ORDI ver. 5.1 29-Septiembre-2014 allegado bajo radicados No. 2017018063 y No. 2017018087**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Losartan está contraindicado en los pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada, debido a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Contraindicado en el Embarazo, Lactancia y niños menores de 15 años. Puede presentar ligero vértigo pasajero

Advertencias

Toxicidad fetal

Embarazo categoría C

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el 2º y 3er trimestre del embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneana, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinúe la administración de losartan tan pronto como sea posible. Estos efectos adversos se encuentran usualmente asociados con el uso de estos fármacos durante el 2º y 3er trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinaron anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido entre fármacos que afectan al sistema renina angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El

manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

En el caso no usual en que no haya una alternativa apropiada a la terapia con fármacos que afectan al sistema renina angiotensina para una paciente en particular, informe la madre de los riesgos potenciales para el feto. Lleve a cabo exámenes con ultrasonido seriados para evaluar el ambiente intra-amniótico.

Si se observa oligohidramnios, discontinúe la administración de losartan, a menos que se considere necesario para salvar la vida de la madre. Las pruebas fetales pueden ser apropiadas, con base en las semanas de embarazo. Tanto pacientes con médicos deben estar al tanto, sin embargo, que el oligohidramnios pudiera no aparecer sino hasta después de que el feto ha sufrido lesiones irreversibles.

Observe estrechamente a los infantes con historial de exposición In útero a losartan en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia.

Se ha demostrado que el losartán potásico produce efectos adversos en fetos y recién nacidos de la rata, incluso disminución del peso corporal, retraso del desarrollo físico y del comportamiento, mortalidad y toxicidad renal. Con la excepción del aumento del peso neonatal (que se afectó a dosis de sólo 10 mg/kg al día), las dosis relacionadas con estos efectos superaron los 25 mg/kg al día (aproximadamente el triple de la dosis máxima recomendada para seres humanos de 100 mg, sobre la base de mg/m²). Estas observaciones se atribuyen a la exposición al fármaco al final del embarazo y durante la lactancia. En la leche de rata se demostró que había concentraciones significativas de losartán y de su metabolito activo en el plasma fetal de la rata durante la fase tardía del embarazo.

Hipotensión: pacientes con reducción del volumen

En los pacientes con una marcada reducción del volumen intravascular (p. ej, aquellos tratados con diuréticos), puede producirse hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con losartan. Esta situación debe corregirse antes de la administración de losartan o deberá emplearse una dosis inicial más baja.

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.

Nuevas Precauciones

Generales

Hipersensibilidad: Angioedema.

Alteración de la función hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, deberá administrarse la dosis más baja a los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona, se han comunicado cambios en la función renal en personas susceptibles tratadas con losartan; en algunos pacientes, estos cambios en la función renal fueron reversibles al interrumpir la terapia. En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (p. ej, pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han comunicado problemas similares con losartan.

En los estudios con IECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Se han comunicado efectos similares con losartan; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y deberán abordarse. En un estudio clínico realizado con pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperkalemia fue más alta en el grupo tratado con losartan, en comparación con el grupo que recibió placebo; sin embargo, pocos pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de hiperkalemia.

Información para los pacientes

Embarazo: debe informarse a las pacientes del género femenino en edad de concebir acerca de las consecuencias de la exposición a losartan durante el embarazo. Discuta opciones de tratamiento con mujeres que planeen quedar embarazadas. Se debe indicar a estas pacientes que, en caso de embarazo, lo comuniquen a sus médicos lo antes posible.

Suplementos de potasio: debe indicarse a los pacientes tratados con losartan que no usen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contenga potasio, sin consultar con el médico que les ha prescrito el tratamiento.

Interacciones medicamentosas

No se han constatado interacciones medicamentosas farmacocinéticas significativas en los estudios de interacciones con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, cimetidina y fenobarbital. La rifampicina, un inductor del metabolismo farmacológico, redujo las concentraciones del losartán y su metabolito activo. En los seres humanos, se han estudiado dos inhibidores de la enzima P450 3A4. El ketoconazol no afectó a la conversión del losartán en su metabolito activo tras la administración intravenosa de losartán y la eritromicina no produjo efectos clínicamente significativos tras la administración oral. El fluconazol, un inhibidor de la enzima P450 2C9, redujo las concentraciones del metabolito activo y aumentó las de losartán. No se han investigado las consecuencias farmacodinámicas del uso concomitante de losartán e inhibidores de la enzima P450 2C9. Las personas que no metabolizan el losartán a su metabolito activo han mostrado tener un defecto raro y específico de la enzima del citocromo P450 2C9. Estos datos sugieren que la enzima que media fundamentalmente la conversión del losartán a su metabolito activo es la P450 2C9 y no la P450 3A4.

Tal como ocurre con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede llevar a un aumento del potasio sérico.

Litio: se han reportado aumentos en las concentraciones séricas de litio y en la toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Durante el uso concomitante, vigile los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (inhibidores de la COX 2):

En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), o con función renal comprometida, la coadministración de AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2, con antagonistas de los receptores de angiotensina II (incluso losartan) puede resultar en deterioro de la función renal, incluso posible fallo renal agudo. Estos efectos son usualmente reversibles. Se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes que reciben tratamiento con losartan y AINES.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluso losartan, puede ser atenuado por los AINES, incluso los inhibidores selectivos de COX-2.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA): El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina, los inhibidores de ECA o aliskiren están asociados a un riesgo aumentado de hipotensión, síncope, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con la monoterapia. Se debe monitorizar estrechamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes en tratamiento con losartan y otros agentes que afectan al SRA. No coadministrar aliskiren junto con losartan en pacientes diabéticos. Evite usar aliskiren junto con losartan en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 ml/min).

Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad

El losartán potásico no fue carcinógeno cuando se administró en las dosis máximas toleradas a ratas y ratones durante 105 y 92 semanas, respectivamente. Las ratas hembra a las que se administró la dosis más alta (270 mg/kg/ día) presentaron una incidencia ligeramente mayor de adenoma acinar pancreático. Las dosis máximas toleradas (270 mg/kg/día en ratas, 200 mg/kg/ día en ratones) generaron exposiciones sistémicas para el losartán y su metabolito farmacológicamente activo que fueron aproximadamente 160 y 90 veces (ratas), y 30 y 15 veces (ratones) mayores que la sufrida por un ser humano de 50 kg al que se le administren 100 mg al día.

El losartán potásico fue negativo en los ensayos de mutagenia microbiana y de mutagenia con células de mamífero V 79 y en los ensayos de elución alcalina in vitro y de aberraciones cromosómicas in vitro e in vivo. Además, el metabolito activo no mostró datos indicativos de genotoxicidad en los ensayos de mutagenia microbiana, elución alcalina in vitro y aberraciones cromosómicas in vitro.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no resultaron afectados en los estudios en los que se administraron dosis orales de losartán potásico de hasta aproximadamente 150 mg/kg/ día a ratas macho. La administración de dosis a niveles tóxicos en hembras (300/200 mg/kg/ día) se asoció a un descenso significativo ($p < 0.05$) en el número de cuerpos lúteos /hembra, implantes/hembra y fetos vivos/hembra, en la cesárea. En dosis de 100 mg/kg/día, sólo se observó un descenso en el número de cuerpos lúteos/hembra. La relación de estos hallazgos con el tratamiento farmacológico es incierta, ya que en estos niveles de dosificación no hubo efectos sobre los implantes/hembra, el porcentaje de pérdidas posteriores a la implantación ni los animales vivos/camada en el parto. En las ratas no gestantes a las que se administraron 135 mg/kg/día durante 7 días, las exposiciones sistémicas (AUC) para losartán y su metabolito activo fueron

aproximadamente 66 y 26 veces mayores que la exposición alcanzada en humanos con la dosis diaria máxima recomendada en humanos (100 mg)

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. DUCHA INTIMAZUL – ORIGINAL

Expediente : 20011203
 Radicado : 2015166743/2016109022/ 2016165435
 Fecha : 21/11/2016
 Interesado : Sociedad Internacional de Perfumería y Especialidades Farmacéuticas S.A.S.

Composición: Cada 100mL de Solución contiene 0.02g de cloruro de benzalconio al 50% equivalente a cloruro de benzalconio.

Indicaciones: Antiséptico de Uso Vaginal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el recurso de reposición interpuesto en contra de la resolución 2016045400 de 01 de Noviembre de 2016. Teniendo en cuenta los siguientes hechos:

- El inserto de comunicación para las Ducha Vaginales de la marca Intimazul, es una pieza nueva. Es una guía para que las consumidoras tengan más conocimiento acerca de las duchas vaginales, por ende este contenido no se encuentra en el diseño aprobado en la caja, entendemos que es esta la razón para que la solicitud inicialmente se dirija a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para su respectivo estudio y consideración.
- La forma farmacéutica del producto corresponde al de la DUCHA VAGINAL es así como figura en las normas farmacológicas vigentes, y es por esta razón, que en el texto se dice: limpia tu zona íntima de los residuos que quedan después del ciclo menstrual, función que cumple por actuar como enjuague, en el que físicamente arrastra los residuos del ciclo menstrual.
- Desde cuando se otorgó Registro Sanitario mediante Resolución 2010017062 del 08 de junio de 2010, como en las modificaciones de adición de fabricante Severiano Fernandez y cambio de diseño de etiquetas se ha mantenido la posología del producto de 2 veces por semana.

- Es de anotar que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos no se pronunció sobre la necesidad de ajustar la posología una vez por semana porque no se hizo ningún cambio sobre esta, los textos de la caja no han sido modificados respecto a los bocetos autorizados por el Instituto.

Adicionalmente, el interesado solicita se revoque la resolución 2016045400 de 01 de Noviembre de 2016, por la cual se negó el inserto versión 01 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 no se deben incluir expresiones que sugieran superioridad en las indicaciones y por lo tanto debe ajustarse a la indicación aprobada en el registro sanitario. La Sala, ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.48.

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 08 de Marzo de 2017, 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 2017030140 del 06 de marzo de 2017 allegado por Sanofi Genzyme. Para el producto Vandetanib x 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Allegar el reporte de protoncogen-RET solicitado desde el mes de diciembre por la Genetista Clara Inés Vargas Castellano.
2. El interesado debe actualizar la formula medica ya que corresponde al 01/11/2016.

3.9.02. El 10 de Marzo de 2017, 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 2017031319 del 08 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Ubiquinol Liposomal 80mg/ 10ML.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El interesado debe allegar información de la fecha de inicio del tratamiento autorizado por 12 meses con oficio 2016000679 del 24/05/2016 y fecha estimada de terminación del producto Ubiquinol Liposomal.
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a tolerancia, cuales son los indicadores clínicos y paraclínicos de mejoría con la terapia previamente autorizada.
3. Allegar información del examen físico completo del paciente, solo describen el sistema neurológico
4. No allegan reporte en físico del estado funcional del paciente
5. En la formula medica se debe especificar el tiempo de duración del tratamiento del producto solicitado.

3.9.03. El 10 de Marzo de 2017, 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 2017032160 del 09 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem S.A. Para el producto Ataluren 125mg/sachet, Ataluren 250mg/sachet.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Fecha de inicio del tratamiento autorizado para 6 meses con oficio 2016001103 del 22/08/16 y fecha estimada de terminación ya que en la evolución medica describen continuidad inadecuada del Ataluren.
2. Qué modificaciones han tenido sus indicadores clínicos y paraclínicos con el uso del medicamento autorizado respecto al último control.
3. Como ha sido la tolerancia con el uso del producto previamente autorizado
3. Qué medidas se van adoptar para que el paciente tenga acceso a un tratamiento integral: ya que en la evolución medica describen un inadecuado plan de terapias y por ende disminución de fuerza muscular en miembros inferiores.

3.9.04. El 10 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017009126 del 09 de marzo de 2017 allegado por Human Bioscience. Para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg (2mg/ml).

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a los antecedentes personales que contraindiquen las terapias disponibles en el mercado, no llegan reporte en físico de paraclínicos que evidencien el estado funcional del paciente, no aclaran si el paciente ha recibido alguna terapia farmacológica para su patología, no allegan el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado, no allegan evidencia científica robusta en cuanto a los efectos adversos referentes a la Cardiotoxicidad con el uso del producto solicitado en relación con las terapias disponibles en el país, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.05. El 10 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017019651 del 08 de marzo de 2017 allegado por Janssen Pharmaceutical. Para el producto Daratumumab.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a los medicamentos utilizados en el paciente teniendo en cuenta dosis, números de ciclos, resultados, allegan reporte en físico de paraclínicos en donde se evidencia progresión de la enfermedad y el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.06. El 10 de Marzo de 2017, 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 2017032183 del 09 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Tolvaptan tabletas 15mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El interesado debe aclarar que paso con la autorización previa N 2016000898 del 14/07/2016 Importador Strenuus Pharmaceutical Marketing en cuanto a fecha de inicio del tratamiento, fecha de terminación ya que en la evolución medica no hace referencia a que el paciente ya le fue autorizada esta medicación.
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a tolerancia, indicadores clínicos, paraclínicos e imagenológicos de mejoría.
3. Allegar examen físico completo del paciente

3.9.07. El 10 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017014919 del 09 de marzo de 2017 allegado por Global Market Alliance. Para el producto Aztreonam 75 mg para inhalador.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada y la literatura científica disponible sobre el uso del Aztreonam Inhalado en pacientes con Fibrosis Quística colonizados por Burkodellia Cepacia o Pseudomona Cepacea , la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no hay estudios suficientes que demuestren la seguridad y eficacia en este tipo de especie, por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.08. El 10 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016169588 del 08 de marzo de 2017 allegado por Aristizábal Jiménez. Para el producto Palbociclib 125 mg cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto al estado funcional de la paciente, no existe un consolidado sobre las alternativas terapéuticas descartadas, no allegan reporte en físico de exámenes de seguimiento en donde se evidencie progresión de la enfermedad por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.09. El 10 de Marzo de 2017, 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 2017032185 del 09 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa Alfa Solución Inyectable 40mg/mL (STRESIQ).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos y/o genéticos para la realización del diagnóstico de Hipofosfatasa.
2. Allegar los criterios con los que descartaron otras enfermedades (Raquitismo nutricional, Osteogénesis imperfecta, Condrodisplasia con defectos en la mineralización ósea, Osteoartritis, osteopenia / osteoporosis, Hipofosfatemia)
3. Ampliar información del estado clínico del paciente (Estado neurológico, estado funcional)
4. Allegar copia de reporte de estudio genético gen ALPL1.
5. Allegar reporte en físico del estado funcional del paciente donde se incluya niveles actualizados de Fosfatasa Alkalina ya que los reportados son de diciembre de 2016.
6. Allegar evaluación del sistema óseo del paciente (densitometría).

3.9.10. El 14 de Marzo de 2017, 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 2017032734 del 10 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ponatinib.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

Para el próximo control debe allegar reporte de estudios paraclínicos que incluye extendido de sangre periférica, reporte de valoración por gastroenterología solicitados por el médico tratante.

3.9.11. El 14 de Marzo de 2017, 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 2017032810 del 10 de marzo de 2017 allegado por Gador. Para el producto Sofosbuvir 400 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los tratamientos farmacológicos recibidos previamente por el paciente para su patología especificando nombre del medicamento, dosis, duración, resultados, reacciones.
2. Allegar el examen físico completo de la paciente.
3. Allegar reporte en físico de carga viral actualizada.

3.9.12. El 14 de Marzo de 2017, 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 2017032961 del 10 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 125mg/sachet, Ataluren.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

- 1 .El interesado debe aclarar que paso con la autorización N 2016001176 del radicado 2016084451 en cuanto a la utilización de la concentración autorizada de 250 mg debido a que en la evolución medica solo se evidencia utilización del Ataluren de 125mg y actualmente existe autorización vigente de la concentración de 250mg.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.13. El 14 de Marzo de 2017, 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

2017033718 del 13 de marzo de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim. Para el producto Nintedanib x 150 y 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado de los medicamentos con registro sanitario vigente para el manejo de la Fibrosis Pulmonar Idiopática se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2016M-0017526) con las siguientes indicaciones aprobadas : tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos, lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no existe reporte de desabastecimiento a la fecha.

3.9.14. El 14 de Marzo de 2017, 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 2017032670 del 10 de marzo de 2017 allegado por Human Bioscience. Para el producto Daunorrubicina Liposomal 50mg (2mg/ml).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El interesado debe aclarar que paso con la autorización N 2015001595 del radicado inicial 2015118088 en cuanto a: fecha de inicio, fecha de terminación, dosis utilizada, resultados, tolerancia, reacciones ya que en la evolución medica no lo describen
2. Allegar reporte en físico del estado funcional del paciente ya que lo reportado es del 21/07/2016
3. Allegar copia de los reportes, mediante los cuales se identifica progresión de la enfermedad ya que lo enviado es de julio de 2016
4. Allegar copia legible del documento de identificación.

3.9.15. El 14 de Marzo de 2017, 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 2017032963 del 10 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem. Para el producto Ataluren 125mg/sachet, Ataluren.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Aclarar que ha pasado con la autorización vigente N 2017000076 del radicado inicial 2016160768 del 27/01/2017 en cuanto a tolerancia, indicadores clínicos y paraclínicos de seguimiento.
2. El interesado debe allegar formula medica actualizada.

3.9.16. El 14 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016174336 del 03 de marzo de 2017 allegado por Orphan Drugs. Para el producto Sofosbuvir 400 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando la historia clínica desactualizada en cuanto al examen físico, los tratamientos utilizados, reporte del estado funcional y paraclínicos corresponden al 30/11/2016 con fecha de reimpresión del 20/01/2017 por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.17. El 14 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017016163 del 13 de marzo de 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical. Para el producto Anagrelide x 0,5 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica justificando el aumento de dosis de dos a cuatro capsulas al día, allegando formula medica actualizada, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.18. El 14 de Marzo de 2017, 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 2017009183 del 13 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem S.A.. Para el producto Ataluren 250mg/sachet.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a la tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos con la terapia previamente autorizada, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

Para el próximo control el interesado debe allegar ecocardiograma, espirometria, y pruebas de función motora solicitadas por el médico tratante.

3.9.19. El 16 de Marzo de 2017, 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 de la tutela frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017034015 el 14 de marzo de 2017 allegado por Aphotec Colombia. Para el producto Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg Tableta.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe explicar porque no utiliza la autorización vigente N 2017000228 del radicado inicial 2016188214 que ya fue aprobada por la Dirección de Operaciones Sanitarias acatando la orden judicial de tutela N 2017-0038 proferida por el juzgado 43 penal circuito contra él Invima para el manejo de la patología con que cursa el paciente.

Se le recomienda al interesado monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.20. El 15 de Marzo de 2017, 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 2017034499 del 14 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem S.A. Para el producto Ataluren 250mg/sachet.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de la historia clínica en donde se incluya examen físico completo.
2. Allegar reporte del estado funcional del paciente actualizado del paciente
3. Allegar la evaluación actualizada del sistema cardiopulmonar del paciente
4. Allegar formula médica actualizada.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.21. El 15 de Marzo de 2017, 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 2017034505 del 14 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem S.A. Para el producto Ponatinib.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Cuál es el mecanismo a utilizar para garantizar la adherencia al tratamiento ya que en la evolución médica describen interrupción del tratamiento.
2. Cuáles son los parámetros de seguimiento (indicadores clínicos, paraclínicos, moleculares).
3. Ampliación de historia clínica en cuanto al examen físico del paciente.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.22. El 15 de Marzo de 2017, 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 2017033721 del 13 de marzo de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib x 150 y 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado de los medicamentos con registro sanitario vigente para el manejo de la Fibrosis Pulmonar Idiopática se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2016M-0017526) con las siguientes indicaciones aprobadas : tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos, lo que conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no existe reporte de desabastecimiento a la fecha.

3.9.23. El 15 de Marzo de 2017, 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 2017032525 del 10 de marzo de 2017 allegado por Dumian Medical S.A.S. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El interesado debe aclarar que paso con la autorización previa N 2016000726 del 31/05/2016 Importador Strenuus Pharmaceutical Marketing en cuanto a fecha de inicio del tratamiento, fecha de terminación ya que en la evolución médica no describen que haya iniciado la medicación previamente autorizada.
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a tolerancia, indicadores clínicos, paraclínicos e imagenológicos de mejoría.
3. Allegar examen físico completo del paciente
4. El interesado debe allegar el reporte en físico de las imágenes ecográficas, donde se evidencie el seguimiento a las imágenes quísticas descritas en el mes de abril de 2016 ya que la ecografía control del mes de febrero del 2017 omite estos hallazgos.
5. Se debe allegar reporte en físico del estado funcional del paciente ya que en la

evolución médica describen niveles de creatinina estable y en lo reportado se observa un aumento de estos niveles de 1.5mg/dl a 2.3 mg/dl.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.24. El 15 de Marzo de 2017, 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 2017033093 del 10 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa Alfa Solución Inyectable 28mg/0,7mL (STRESIQ).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Aclarar que paso con la autorización N 2015001759 del 09/11/2015 Importador Audifarma en cuanto fecha de inicio, fecha de terminación, resultados, reacciones ya que en la evolución medica describen que hace 2 meses inicio tratamiento.
2. Allegar reporte en físico del estado funcional del paciente donde se incluya niveles actualizados de Fosfatasa Alkalina ya que los reportados son de mayo de 2016.
3. Allegar evaluación del sistema óseo del paciente (densitometría).
4. El interesado debe allegar evidencia científica robusta sobre la seguridad y eficacia en este grupo etareo.

3.9.25. El 16 de Marzo de 2017, 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 2017034402 del 14 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Metreleptin 11.3mg Polvo Liofilizado

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. ¿Cuáles fueron los criterios clínicos, paraclínicos y/o genéticos para la realización del diagnóstico de la lipodistrofia generalizada?

2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios para realizar el diagnóstico diferencial con otras formas de Lipodistrofia (Síndrome de Short, Síndrome de Werner, Lipomatosis simétrica múltiple, Síndrome de Cushing entre otros).
3. ¿Cómo cuantifican la pérdida de tejido adiposo en la paciente?
4. ¿Cuál es el plan de manejo multidisciplinario?
5. ¿Cuáles son las metas terapéuticas con el medicamento solicitado?
6. ¿Cuál es la evidencia científica robusta que soporta la seguridad y eficacia del medicamento solicitado en el manejo de la patología y las complicaciones con que cursa la paciente?
7. El interesado debe allegar el reporte molecular de la Secuenciación del Gen AGPTA2.
8. Allegar el reporte en físico del estado funcional de la paciente y de los estudios complementarios de la función hepática y renal.
9. Allegar reporte en físico de la evaluación nutricional.
10. Allegar el reporte de tamizaje de la presión arterial ya que en la evolución médica describen Tensión arterial elevada 140/100mmHg.
11. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.26. El 17 de Marzo de 2017, 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 2017035998 del 16 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Metreleptin 11.3mg Polvo Liofilizado.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. ¿Cuáles fueron los criterios clínicos, paraclínicos y/o genéticos para la realización del diagnóstico de la lipodistrofia generalizada?
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios para realizar el diagnóstico diferencial con otras formas de Lipodistrofia (Síndrome de Short, Síndrome de Werner, Lipomatosis simétrica múltiple, Síndrome de Cushing entre otros).
3. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes personales,

patológicos, familiares

4. ¿Cómo cuantifican la pérdida de tejido adiposo en la paciente?
5. ¿Cuál es el plan de manejo multidisciplinario?
6. ¿Cuáles son las metas terapéuticas con el medicamento solicitado?
7. ¿Cuál es la evidencia científica robusta que soporta la seguridad y eficacia del medicamento solicitado en el manejo de la patología y las complicaciones con que cursa la paciente?
8. El interesado debe allegar información completa del producto, pre clínica y clínica para su evaluación.
9. El interesado debe allegar el reporte molecular de la Secuenciación del Gen AGPTA2.
10. Allegar el reporte en físico del estado funcional de la paciente
11. Allegar reporte en físico de la evaluación nutricional.
12. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.
13. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.
- 14...El resumen de Historia clínica debe ajustarse a lo estipulado en Resolución 3374/2000

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.27. El 17 de Marzo de 2017, 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 2017035458 del 16 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ponatinib x 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de la historia clínica en cuanto si la paciente posee la Mutación T315I y de ser así allegar el reporte molecular en físico.
2. El interesado debe allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso Bosutinib y su efecto colateral intolerancia gástrica.
3. Allegar reporte en físico de paraclínicos donde se documente progresión de la enfermedad.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.28. El 17 de Marzo de 2017, 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 2017034782 del 15 de marzo de 2017 allegado por Valentech Pharma Colombia S.A.S. Para el producto Acido Cólico x 50 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.29. El 17 de Marzo de 2017, 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 2017036001 del 16 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sebelipasa Alfa concentrada para perfusión.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.30. El 17 de Marzo de 2017, 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

2017035321 del 15 de marzo de 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing. Para el producto Sofosbuvir x 400 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:

1. Allegar reporte en físico de genotipificación, carga viral y Fibroscan.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.31. El 17 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017008404 del 15 de marzo de 2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Olaparib 50mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que los resultados del estudio SOLO-2 (fase III) mostraron sobrevida libre de progresión favorable en las pacientes que cursan con carcinoma seroso papilar moderadamente diferenciado de alto grado con invasión linfovascular en ovarios con mutación BRCA 1 y BRCA 2, y al tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado los recursos terapéuticos disponibles y el equipo de cuidado médico ha realizado un balance de la situación clínica de la paciente que cursa con bien estado funcional, la Sala considera aprobar el uso del medicamento, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (Trastornos mieloproliferativos, mielodisplásicos, metabólicos y nutricionales, gastrointestinales, hematológicos, respiratorios e Interacciones con otros productos medicinales), contar con el consentimiento informado de la paciente en donde quede claro que los estudios que pueden soportar la utilidad del medicamento para mejorar la sobrevida global, aún están en desarrollo y a la fecha existe incertidumbre sobre el uso del medicamento a largo plazo. El interesado debe enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso del Olaparib. Se recuerda que el medicamento se autoriza como urgencia vital (no como parte de un programa, ni de ensayo clínico) Se reitera el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co –

Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.32. El 17 de Marzo de 2017, 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 a los radicados 2017034489, 2016168408, 2016058694 del 14 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren (Translarna®) 250mg + Ataluren 125 mg. Sobre sachets

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las explicaciones dadas para el uso de Pomalidomida no satisfacen debido a que el riesgo cardiaco de uso con Carfilzomib es similar a Pomalidomida, mientras que en este último el riesgo de trombo embolismo es mayor dado el antecedente de fibrilación auricular, ICC, HTA y no está siendo anticoagulada. Adicionalmente, se requiere el concepto del cardiólogo previo al uso del medicamento. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.33. El 21 de Marzo de 2017, 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 a los radicados 2017035985 y 2016031279 del 16 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto L-Citrulina (L-Citrulline) polvo para reconstituir a solución oral 100g.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

Se le recuerda al interesado que para la obtención del Registro Sanitario se debe someter el producto a Evaluación farmacológica de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Invima: <https://www.invima.gov.co/inspecci%C3%B3n-y-vigilancia/documentos-tecnicos/236-salas-especializadas/conformacion-de-las-salas-especializadas/1007-documentos-tecnicos.html>.

3.9.34. El 21 de Marzo de 2017, 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 2017036697 del 17 de marzo de 2017 allegado por Distrimein. Para el producto Creatina x 100 mg/mL.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Allegar los criterios clínicos, paraclínicos, moleculares para el diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne,
2. Allegar evidencia científica robusta del uso de estos suplementos (Creatina, Ubiquinol Liposomal) en la Distrofia Muscular de Duchenne.
3. Allegar los indicadores clínicos y paraclínicos con los que se va a monitorizar el uso del producto solicitado.
4. En la carta de solicitud del importador el tiempo de tratamiento solicitado para el producto Creatina Monohidratado no corresponde a los solicitado por el médico tratante.
5. El nombre del paciente en el folio 10 de la Carta de Solicitud del Importador no corresponde al nombre del paciente para el cual se está radicando esta solicitud.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.35. El 21 de Marzo de 2017, 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 2017037038 del 17 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Osimetinib x 80 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a pesar de que no se ha aprobado la evaluación farmacológica por no disponer de resultados finales de los estudios clínicos fase II y fase III (AURA II y III) la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos disponibles, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos y

advertencias descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (No usar ante la presencia de enfermedad pulmonar intersticial, monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del QT o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT, evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento, vigilar signos y síntomas que sugieran queratitis, usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis, monitorizar la presentación de trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales, gastrointestinales, oculares y de piel y tejido subcutáneo entre otros. . No se debe usar Hierba de San Juan cuando se está tomando el medicamento) se debe contar con el consentimiento informado del paciente en donde se describa explícitamente que los estudios que pueden soportar la utilidad del medicamento aún están en desarrollo y a la fecha existe incertidumbre sobre el medicamento en cuanto a su funcionamiento. El interesado debe enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso del Osimertinib. Se recuerda que el medicamento se autoriza como urgencia vital. (No como parte de un programa, ni de ensayo clínico) Se reitera el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.36. El 21 de Marzo de 2017, 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 2017036695 del 17 de marzo de 2017 allegado por Distrimein. Para el producto Ubiquinol + Creatina.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información allegada y la evidencia científica disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso del producto Creatina en este caso en particular pero se requiere que en el caso de la solicitud de Ubiquinol Liposomal se allegue:

- La evidencia científica de la eficacia y seguridad en el manejo de paciente con diagnóstico de Distrofia de Duchenne y plan de manejo (Incluye abordaje integral)
- Resultados del estudio de secuenciación génica ordenada por el neurólogo tratante y ampliación de la historia en la que se especifique que tratamientos ha recibido el paciente en el manejo de la enfermedad y los resultados obtenidos

3.9.37. El 21 de Marzo de 2017, 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 a los radicados 2017036699 del 17 de marzo de 2017 allegado por Distrimein. Para el producto Ubiquinol Liposomal.

CONCEPTO. En atención a la solicitud de la Dirección de Operaciones Sanitarias se emite el siguiente concepto técnico científico: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos precisa que:

- Se 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 que incluye: 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
- Los soportes que envían no describen mediante pruebas objetivas o descripción explícita, en qué consiste la mejoría de la menor, que recibe múltiples productos y abordajes
- No hay confirmación de diagnóstico
- No hay medición de los niveles de la Coenzima en leucocitos para monitorear la absorción y la adherencia al tratamiento
- No se ha garantizado acceso de la paciente al producto autorizado

En resumen a la fecha el interesado no ha soportado científicamente con suficiente nivel de evidencia, la eficacia y seguridad del uso del producto en paciente sin diagnóstico confirmado aún, y no han presentado resultados objetivos que permitan identificar resultados asociados al uso del producto solicitado. Por lo anterior la Sala no encuentra suficiente evidencia de la eficacia y seguridad del medicamento para la indicación presentada; pero por razones de orden legal al estar ordenado por tutela por un Juez de la República se autoriza la importación del producto, bajo estricta responsabilidad del médico tratante de hacer el seguimiento del paciente.

3.9.38. El 21 de Marzo de 2017, 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 a los radicados 2017036052 del 16 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren (Translarna®).

CONCEPTO. Una vez revisada la información recibida sobre la evolución clínica del paciente, se evidencia una buena tolerancia con mejoría en algunos parámetros paraclínicos (función hepática, niveles de colesterol) pero se resalta el deterioro clínico franco según la última valoración de su médico tratante cuando expone que se ha limitado la marcha por compromiso muscular de Miembro inferior derecho. Adicionalmente tiene pendiente la realización de una junta médica para determinar la continuación del tratamiento y completará 9 meses de tratamiento en los próximos días, en virtud de lo anterior y teniendo en cuenta las opciones terapéuticas del paciente en mención y la revisión expuesta previamente de la literatura científica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se justifica completar el tratamiento por un año y autoriza 3 meses más para alcanzar este periodo de tiempo, que coincide con la junta médica ordenada. Se recomienda monitorización permanente de las reacciones adversas que se presenten durante uso del producto solicitado, abordaje integral del paciente, la medición con mecanismos objetivos de la evolución del paciente y realizar el reporte de los eventos adversos asociados al uso de medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.39. El 21 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017018084 del 17 de marzo de 2017 allegado por Tecnofarma S.A.S. Para el producto Pomalidomina 4 mg,

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las explicaciones dadas para el uso de Pomalidomida no satisfacen debido a que el riesgo cardiaco de uso con Carfilzomib es similar a Pomalidomida, mientras que en este último el riesgo de tromboembolismo es mayor dado el antecedente de fibrilación auricular, ICC, HTA y no está siendo anticoagulada. Adicionalmente, se requiere el concepto del cardiólogo previo al uso del medicamento. Por lo

anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.40. El 21 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente a los radicados 2017011037 y 2016097245 del 17 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 UI.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando la historia clínica donde figura la descripción del evento adverso relacionado con la RAM, copia del análisis del programa de Farmacovigilancia de la entidad, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.41. El 21 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017025879 del 17 de marzo de 2017 allegado por Amgen Biotecnológica Para el producto Blinatumomab x 35mcg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto al estado funcional del paciente y progresión de la enfermedad, reporte en físico del Cromosoma Philadelphia y allegando el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.42. El 21 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente a los radicados 2017020159 y 2016129848 del 16 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Bexaroteno 400 mg cápsula blanda.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación disponible que incluye la información de nivel científico del uso del Bexaroteno en la micosis fungoide que requiere manejo sistémico, y los datos allegados con la ampliación de la historia clínica en cuanto a la fecha de inicio y fecha de finalización del producto, con el plan de gestión de riesgos para el uso del producto solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.43. El 21 de Marzo de 2017, 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 2017035457 del 16 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren (Translarna®).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El médico tratante debe explicar claramente la indicación propuesta ya que este producto es utilizado en pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne que tienen una mutación sin sentido y conservan su deambulacion.
2. El interesado debe allegar evidencia científica robusta que respalde la indicación propuesta.
3. Allegar el examen físico completo del paciente.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar

a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.44. El de 22 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017022660 del 17 de marzo de 2017 allegado por Gador. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición y la literatura científica disponible se evidencia que:

1. Existe autorización vigente del medicamento solicitado que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente Autorización N 2017000236 Importador Orphan Drugs Pharmaceutical.
2. El tratamiento para la patología de la paciente fue autorizado en su totalidad por el tiempo que lo requiere por lo que no existe una justificación científica para realizar un nuevo ciclo de tratamiento en la paciente.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud.

3.9.45. El 22 de Marzo de 2017, 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 2017037036 del 17 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Osimetinib x 80 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a pesar de que no se ha aprobado la evaluación farmacológica por no disponer de resultados finales de los estudios clínicos fase II y fase III (AURA II y III) la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos disponibles, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos y advertencias descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (No usar ante la presencia de enfermedad pulmonar intersticial, monitorear

electrocardiogramas y electrolitos en pacientes con historia o predisposición a prolongación del QT o que están tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT, evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda antes y durante el tratamiento, vigilar signos y síntomas que sugieran queratitis, usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y después de la última dosis, monitorizar la presentación de trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales, gastrointestinales, oculares y de piel y tejido subcutáneo entre otros. . No se debe usar Hierba de San Juan cuando se está tomando el medicamento) se debe contar con el consentimiento informado del paciente en donde se describa explícitamente que los estudios que pueden soportar la utilidad del medicamento aún están en desarrollo y a la fecha existe incertidumbre sobre el medicamento en cuanto a su funcionamiento. El interesado debe enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso del Osimertinib. Se recuerda que el medicamento se autoriza como urgencia vital. (No como parte de un programa, ni de ensayo clínico) Se reitera el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.46. El 22 de Marzo de 2017, 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 2017037613 del 21 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Rufinamida 200 mg tableta.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos, imagenológicos para la realización del diagnóstico del paciente.
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes personales, patológicos, familiares, farmacológicos en donde se especifique (nombre del medicamento, dosis, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones).
3. Ampliación de historia clínica en cuanto a la frecuencia de las crisis, duración, síntomas asociados.
3. Allegar el examen físico completo del paciente haciendo énfasis en el sistema neurológico y reporte en físico del estado funcional del paciente.
4. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.
5. El resumen de historia clínica debe cumplir lo establecido en el Decreto 2174/96
6. En la formula medica se debe especificar la cantidad total del medicamento

teniendo en cuenta los meses solicitados.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.47. El 22 de Marzo de 2017, 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 2017037416 del 21 de marzo de 2017 allegado por Dumian Medical S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal.

CONCEPTO. Revisada la información disponible que incluye los soportes clínicos que soportan el diagnóstico genético de la deficiencia de la coenzima Q10 y los registros donde describen el manejo integral con el cual lograron estabilizar el cuadro clínico de la paciente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia tolerabilidad del producto solicitado, con resultados como: no deterioro auditivo, cardiaco ni visual durante el periodo en que se accedió al producto solicitado. Por lo tanto considera adecuado aprobar la continuidad en este caso en particular. Se requiere que para próximas solicitudes de continuidad adjunten los niveles de coenzima Q10 intraleucocitario, resumen del manejo integral de la paciente y mantener la monitorización de la paciente. Se recuerda realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.48. El 22 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2017002897 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017022524 del 21 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ponatinib 45 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos por lo

tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.49. El 23 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento No. 2017002023 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017013201 del 22 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto las razones para la utilización del manejo con Simeprevir +Sofosbuvir por 24 semanas en paciente no tratado previamente, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular por el tiempo de tratamiento solicitado.

3.9.50. El 23 de Marzo de 2017, 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 2017038682 del 22 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Amiloride 5 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.51. El 23 de Marzo de 2017, 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 2017038393 del 22 de marzo de 2017 allegado por Dumian Medical S.A.S. Para el producto Biotina 5 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:

1. El interesado debe aclarar que ha pasado con la autorización previamente autorizada N 2016001839 Importador Dumian Medical S.A.S. en cuanto a fecha de inicio, fecha estimada de terminación, dosis recibida, resultados, reacciones.
 2. Allegar evolución medica actualizada en donde se incluya examen físico completo y reporte en físico del estado funcional de la paciente
- Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.52. El 23 de Marzo de 2017, 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 2017038530 del 22 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 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:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes patológicos, farmacológicos donde se describa (nombre de terapias utilizadas, dosis, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones)
2. Allegar reporte en físico de genotipificación, carga viral
3. Allegar reporte en físico del estado funcional

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.53. El 23 de Marzo de 2017, 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 2017038513 del 22 de marzo de 2017 allegado por Janssen Pharmaceutical. Para el producto Daratumumab x 400 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:

1. Allegar reporte en físico de paraclínicos en donde se evidencie progresión de la enfermedad con el último tratamiento recibido.
2. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado

3.9.54. El 24 de Marzo de 2017, 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 2017034441 del 14 de marzo de 2017 allegado por Human Bioscience. Para el producto Busulfan 60 mg/10mL

CONCEPTO. Revisada la información allegada por el interesado, y la información del promedio de solicitudes aprobadas por la comisión revisora de Busulfan desde el año 2015, el promedio de viales por solicitud y el número de importadores que han tramitado este medicamento, la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del Invima, evidencia que las cantidades solicitadas no son consecuentes con los comportamientos de las solicitudes aprobadas, y la tasa de incidencia de Leucemia Mielogena Crónica en el país. Por lo tanto no se considera pertinentes las cantidades solicitadas 2203 Viales, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud.

3.9.55. El 17 de Marzo de 2017, 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 a los radicados 2017036119 y 2016179669 del 16 de marzo de 2017 allegado por Dumian Medical S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la siguiente información:

El interesado debe aclarar el uso dado a la autorización del medicamento solicitado (tratamiento completo), que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa la paciente N 2017000212 del 07/03/2017 para el Importador Strenuus Marketing S.A.S.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.56. El 24 de Marzo de 2017, 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 2016184400 del 22 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Levotiroxina/ Liotironina 100mcg Tableta.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, allegando el estado funcional de la paciente, tratamientos recibidos especificando fecha de inicio, justificando las razones para el descarte de otros diagnósticos diferenciales como el adenoma productor de TSH, pruebas de función tiroideas recientes, aclarando las razones para el uso del tratamiento y el aumento de dosis con el producto solicitado, allegando evidencia científica robusta, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Se le informa al interesado que por ser una patología crónica que requiere monitoreo continuo el tiempo máximo de aprobación es de seis meses.

3.9.57. El 24 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

respuesta a requerimiento No. 2017002023 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017017630 del 23 de marzo de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante, no allega los criterios clínicos para el descarte de los diagnósticos diferenciales relacionados, no aclara el concepto emitido por los radiólogos en las ecografías realizadas: Quistes Renales Bilaterales+ Imágenes Quísticas de aspecto simple renal por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.58. El 24 de Marzo de 2017, 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 2017038529 del 22 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Dapsona 100mg, Tableta.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos, serológicos, y/o biopsia para la realización del diagnóstico de Dermatitis Herpetiforme.
2. Allegar el reporte en físico del estado funcional de la paciente incluyendo los niveles de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), antes de iniciar este tipo de terapia.
3. Allegar los criterios clínicos para el descarte de otras patologías relacionadas como: prurigo, urticaria papulosa, dermatitis ampollosa, penfigoide ampolloso entre otros.
3. Allegar valoración del estado nutricional de la paciente y la dieta recibida en la actualidad.
4. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la

solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.59. El 24 de Marzo de 2017, 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 2017039517 del 22 de marzo de 2017 allegado por Gestifarma. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.60. El 24 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento No. 2017002023 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016174766 del 22 de marzo de 2017 allegado por Dumian Medical S.A.S. Para el producto D-Ribosa 200g.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, no hay claridad sobre el diagnóstico definitivo del error innato del metabolismo con que cursa el paciente por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.61. El 30 de Marzo de 2017, 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 2017041975 del 28 de marzo de 2017 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Blinatumomab 35 mcg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico y plan de trasplante de médula ósea, la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas, toxicidad neurológica y alerta por pancreatitis. Deben realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.62. El de 27 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016186447 del 24 de marzo de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib x 150 y 100 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición y la literatura científica disponible se evidencia que:

1. El paciente cursa con una Fibrosis Pulmonar Idiopática Severa, dado por Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono DLCO: 34% (Severamente disminuida), disnea MRC 4 (severa) y teniendo en cuenta la evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.63. El 27 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017019606 del 24 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 (Humano).

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando el reporte en físico del estado funcional del paciente posterior a la culminación del primer periodo de tratamiento por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.64. El 27 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017019602 del 24 de marzo de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 (Humano).

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica y allegando el reporte en físico del estado funcional del paciente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares -Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.65. El 27 de Marzo de 2017, 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 2017040250 del 24 de marzo de 2017 allegado por Janssen Cilag S.A. Para el producto Daratumumab x 400 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:

1. **Allegar reporte en físico de paraclínicos en donde se evidencie progresión de la enfermedad con el último tratamiento recibido.**
2. **Ampliación de historia clínica en cuanto al examen físico de la paciente.**
3. **Allegar reporte en físico del estado funcional de la paciente.**

3.9.66. El 27 de Marzo de 2017, 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 2017040118 del 24 de marzo de 2017 allegado por Gador. Para el producto Sofosbuvir x 400 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:

1. **Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios clínicos para el no uso de alternativas disponibles en el país paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir por 12 semanas.**
2. **Allegar el reporte en físico del estado funcional de la paciente actualizado ya que los reportados corresponden al mes de noviembre de 2016 donde se incluya carga viral.**

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.67. El 29 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017022562 del 28 de marzo de 2017 allegado por Shire Colombia S.A.S. Para el producto Hormona paratiroidea recombinante Natpara.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto al tratamiento farmacológico de las secuelas del hipoparatiroidismo, monitorización al manejo integral, reporte actualizado de los niveles de parathormona, justificación clínica del uso del medicamento solicitado por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. Se le informa al interesado que antes de iniciar este tipo de terapias la paciente debe contar con una evaluación de su sistema óseo (densitometría ósea) como parámetro de referencia para el seguimiento clínico y paraclínico de la paciente.

3.9.68. El 30 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016187382 del 27 de marzo de 2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto al, estado funcional el paciente, reporte en físico de genotipificación, carga viral, fibrotest y allegando evidencia científica robusta para la no utilización de las terapias disponibles en el país por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.69. El 29 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017030140 el 28 de marzo de 2017 allegado por Sanofi Genzyme. Para el producto Vandetanib x 100 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto al, estado funcional el paciente, reporte en físico de genotipificación, carga viral, fibrotest y allegando evidencia científica robusta para la no utilización de las terapias disponibles en el país por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.70. El 30 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017034489 el 29 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren (Translarna®) 250mg + Alaturen 125 mg sobre sachet.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en donde se justifica el aumento de dosis de Ataluren a 375mg día en función del peso del paciente por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.71. El 29 de Marzo de 2017, 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 2017041357 del 27 de marzo de 2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Sofosbuvir x 400 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. En la carta de solicitud del importador se debe corregir el apellido del paciente.

3.9.72. El 29 de Marzo de 2017, 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 2017041829 del 28 de marzo de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la solicitud allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora verifica que el medicamento Sofosbuvir tiene Registro sanitario INVIMA 2017M-0017665, y no han allegado ninguna manifestación de no disponibilidad del producto en el mercado. Por lo tanto se requiere que adjunten los soportes que demuestren que el titular del registro sanitario vigente, no va a comercializar el producto temporal o definitivamente.

3.9.73. El 31 de Marzo de 2017, 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 2017042623 del 29 de marzo de 2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Sofosbuvir x 400 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. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.74. El 30 de Marzo de 2017, 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 2017042468 del 29 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Lumacaftor x 200 mg/Ivacaftor 125 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:

1. Resumen de la evolución clínica, que describa los criterios clínicos, paraclínicos, genéticos con que se confirmó el diagnóstico, la clasificación o estado actual de la enfermedad.
2. Allegar el examen físico actual del paciente.
3. Ampliación de la información sobre antecedentes familiares, farmacológicos donde se especifique el nombre del medicamento, dosis, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones.
4. Allegar reporte en físico de la genotipificación.
5. Allegar reporte en físico del estado funcional del paciente y la evidencia científica robusta de la eficacia y seguridad del uso del medicamento solicitado en paciente con diagnóstico de fibrosis quística.
6. El interesado debe allegar el plan de gestión de riesgo con el uso del producto solicitado.
7. En la fórmula médica se debe corregir la cantidad solicitada ya que por ser una patología crónica que requiere monitoreo continuo el tiempo máximo de tratamiento autorizado es de 6 meses.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.75. El 30 de Marzo de 2017, 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 2017042082 y 2016051861 del 28 de marzo de 2017 allegado por Amgen. Para el producto Evolocumab x 140 mg/MI

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente

durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.76. El 31 de marzo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017041831 del 28 de marzo de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan:

1. Ampliación de la historia clínica donde especifiquen los criterios clínicos y paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquistica dominante (Patología para la que sustentan el medicamento solicitado) y el manejo desde su diagnóstico
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado. (Gestión del riesgo asociado al uso de este medicamento de acuerdo a información de seguridad)
4. Allegar copia del reporte de estudios imagenológicos donde se describan el número de quistes por riñón, tamaño de los quistes (línea base).
5. Ampliación de historia clínica en cuanto al examen físico actual de la paciente
6. Allegar reporte en físico del estado funcional actual de la paciente
7. En la carta de solicitud del importador se debe corregir el nombre de la paciente.

3.9.77. El 31 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017020973 el 30 de marzo de 2017 allegado por Tecnofarma. Para el producto Pomalidomida 4mg capsula

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del estado funcional del paciente, los tratamientos recibidos y el reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia de las reacciones presentadas con la Lenalidomida, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para solicitar autorización de continuidad se requiere reportar los estudios de seguimiento propuestos en el plan de monitorización. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.78. El 31 de Marzo de 2017, 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 respuesta a requerimiento mediante Correspondencia frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017032961 del 30 de marzo de 2017 allegado por Vitalchem S.A. Para el producto Ataluren 125mg, Ataluren 250mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de la importación del producto autorizado y el paciente se encuentra recibiendo el medicamento, monitorizando con plan de monitorización, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda vigilancia permanente durante el uso del producto solicitado, dar curso al plan de gestión de riesgo de este tipo de medicamento y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.79. El 31 de marzo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017019233 del 30 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Cloruro de Potasio

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de la entrega del medicamento al paciente, que hace parte de manejo crónico. (Queda con tratamiento autorizado hasta diciembre de 2017 y en proceso el estudio del síndrome vertiginoso), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.80. El 31 de marzo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017043786 del 30 de marzo de 2017 allegado por Janssen Pharmaceutical. Para el producto Daratumumab

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.81. El 04 de Abril de 2017, 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 para urgencia clínica frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017044200 del 31 de marzo de 2017 allegado por Vesalius Pharma. Para el producto Cidofovir Vial x 375 mg/5 mL

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los

resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.82. El 04 de Abril de 2017, 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 2017044760 del 31 de marzo de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim. Para el producto Nintedanib x 150 y 100 mg

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia que de acuerdo con la Historia clínica se trata de un paciente con diagnósticos de fibrosis pulmonar, que cursa con hipertensión pulmonar (mayor severidad de la FPI) que viene recibiendo manejo integral, tolerando el medicamento y presentando mejoría clínica de su cuadro respiratorio. Teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del médico especialista tratante se considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado (plan de gestión de riesgo), mantener tratamiento integral (manejo con servicios de apoyo) y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.83. El 04 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017002709 del 31 de marzo de 2017 allegado por Audifarma. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de la Historia clínica en paciente postrasplantada por cirrosis hepática con infección crónica por virus C genotipo 1B, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en

línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.84. El 04 de Abril de 2017, 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 2017044575 del 31 de marzo de 2017 allegado por Gador. Para el producto Sofosbuvir x 400 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:

1. El interesado debe allegar reporte en físico del estado funcional del paciente actualizado ya que los adjuntados corresponden al mes de julio de 2016.
2. Ampliación de historia clínica en cuantos antecedentes personales del paciente
3. Allegar reporte en físico de carga viral actualizada.
4. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.

3.9.85. El 04 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita respuesta a requerimiento emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017029017 del 31 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto L-Triyodotironina

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica donde se justifica el aumento de dosis, allegando el reporte de los exámenes paraclínicos actualizados y los indicadores de seguimiento para el producto solicitado por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.86. El 04 de Abril de 2017, 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 2017044565 del 31 de marzo de 2017 allegado por Audifarma. Para el producto Creatina Monohidrato Suspensión Oral 1.5g/15mL

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Allegar el reporte en físico del estudio molecular para la Distrofia Cintura Miembro (DMC)
2. Allegar el reporte en físico de biopsia muscular y electromiografía
3. Allegar evidencia científica robusta sobre el uso de creatina monohidratado en pacientes con Distrofia Cintura Miembro
4. Allegar el reporte en físico del estado funcional de la paciente.

3.9.87. El 04 de Abril de 2017, 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 2017043914 del 30 de marzo de 2017 allegado por Gador. Para el producto Sofosbuvir x 400 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:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes farmacológicos para el Virus de la Hepatitis C y de estar presentes especificar el nombre del medicamento utilizado, duración del tratamiento, resultados, reacciones.
2. El interesado debe allegar reporte en físico del estado funcional del paciente ya que los adjuntados corresponden al 22/11/2016.
3. Allegar el examen físico actual del paciente y de Fibrotest.
4. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.

3.9.88. El 04 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017044403 del 31 de marzo de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto L-Arginina solución oral

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

El interesado debe aclarar que paso con la última autorización aprobada correspondiente al radicado N 2016117849 especificando fecha de inicio, fecha de terminación, resultados ya que en la evolución médica describen que la EPS anulo las órdenes y el paciente está sin medicamento.

3.9.89. El 04 de Abril de 2017, 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 para urgencia clínica frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017044202 del 31 de marzo de 2017 allegado por Vesalius Pharma. Para el producto Cidofovir 375 mg/5mL

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.90. El 05 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017045626 del 03 de Abril de 2017 allegado por Global Market Alliance. Para el producto Aztreonam 75 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:

1. No se explican los criterios clínicos para no usar las alternativas disponibles en el país: Aztreonam inyectable, lo que implica el no cumplimiento de los criterios establecidos en la normatividad vigente (Decreto 481/2004) para considerar la forma farmacéutica de solución para inhalación del Aztreonam como un medicamento vital no disponible.

2. Ampliación de historia clínica en cuanto a las terapias farmacológicas utilizadas por el paciente donde se describa: nombre del medicamento, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones.
3. Allegar el examen físico completo de la paciente especificando cada sistema.
4. Allegar el reporte en físico del estado funcional del paciente
5. Allegar el reporte en físico de los cultivos en donde se evidencie la presencia de Pseudomona
6. Allegar el reporte en físico molecular con la cual se realizó el dx de Fibrosis quística en el paciente.
7. El interesado debe allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.91. El 05 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017045353 del 03 de Abril de 2017 allegado por Audifarma. Para el producto Apormorfina Solución Inyectable 5mg/mL Apormorfina Solución Inyectable 5mg/mL

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a las terapias farmacológicas utilizadas teniendo en cuenta: (nombre del medicamento, dosis, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones) considerando los tratamientos sugeridos en guías y terapias disponibles en el país.
2. Allegar reporte en físico del estado funcional de paciente
3. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado
4. Evidencia científica robusta que demuestre la eficiencia y seguridad de la administración subcutánea de apomorfina en forma continua frente a los tratamientos clásicos de los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson.
5. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes psiquiátricos, y en caso de estar presentes allegar valoración por psiquiatría en la historia clínica se evidencia que el paciente recibe trazodona 50mg día.
6. Ampliar la información del por qué deciden solicitar la administración por

bomba de infusión continua inicialmente, sin probar la administración en dosis intermitentes.

7. Se le recuerda al interesado que por ser una patología crónica que requiere monitoreo continuo el tiempo máximo autorizado es X 6 meses.

8. Precisar si la bomba de infusión y los catéteres tienen Registro de la Dirección de dispositivos médicos.

3.9.92. El 06 de Abril de 2017, 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 para tutela frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017046015 del 04 de Abril de 2017 allegado por Distrimein. . Para el producto Ubiquinol Liposomal + Creatina Monohidrato.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos y moleculares para la realización del diagnóstico de: Enfermedad de Charcot Marie Tooth
2. El interesado debe allegar reporte en físico del informe molecular, electromiografía y biopsia muscular.
3. Allegar reporte de estado funcional del paciente en la actualidad.
4. Allegar evidencia científica robusta disponible sobre la utilización del producto utilizado en este caso en particular.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.93. El 06 de Abril de 2017, 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 2017046830 del 05 de Abril de 2017 allegado por Valentech Pharma Colombia S.A.S. Para el producto Acido Cólico x 50 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:

1. Aclarar que ha pasado con la autorización N 2016001795 del 30/11/2016 en cuanto a fecha de inicio, fecha estimada de terminación que fue previamente autorizada por 6 meses y en la evolución médica escriben que la última fórmula fue por 3 meses el 02/12/2016.
2. El interesado debe allegar la confirmación molecular de la Deficiencia de delta 4-3 oexoestroide (defecto congénito de la síntesis de ácidos biliares tipo 2 OMIM).

3.9.94. El 06 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017020170 del 05 de Abril de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Idarucizumab 2,5g/50mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y teniendo en cuenta la evidencia científica disponible sobre el manejo hospitalario de los pacientes anticoagulados, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que existen otras alternativas para el manejo de la reversión de los efectos de los anticoagulantes del Dabigatrán, por lo tanto reitera el concepto acerca de la no recomendación de uso del medicamento solicitado en calidad de medicamento vital no disponible para más de un paciente.

3.9.95 El 06 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017014919 del 05 de Abril de 2017 allegado por Global Market Alliance. Para el producto Aztreonam 75 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada en el recurso de reposición y la evidencia científica disponible, se encuentra que:

- No se explicaron los criterios clínicos y científicos para no usar las alternativas disponibles en el país: Aztreonam inyectable, lo que implica el no cumplimiento de los criterios establecidos en la normatividad vigente (Decreto 481/2004) para considerar la forma farmacéutica de solución para inhalación del Aztreonam como un medicamento vital no disponible.
- La información científica de los estudios clínicos con Aztreonam solución para Inhalación en el manejo de pacientes con Fibrosis quística, excluyen en forma explícita a la población pediátrica con antecedente de infección o presencia de Burkordellia cepacea. En este caso la paciente para la que solicitan este medicamento cursa con la presencia de este tipo de Burkodelia, microorganismo

para el que no hay estudios de eficacia y seguridad del producto solicitado.

<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200712-1804OC>

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01375049>

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la negación del uso del medicamento solicitado en este caso en particular.

3.9.96. El 07 de Abril de 2017, 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 respuesta a auto mediante Correspondencia frente a la solicitud de importación correspondiente al auto 2017004122 radicado El 06 de Abril de 2017 por Vitalchem S.A. Para el producto Ataluren 250mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, allegando la evaluación del sistema cardiopulmonar, estafo funcional y prescripción médica actualizada por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.97. El 07 de Abril de 2017, 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 2017047215 del 05 de Abril de 2017 allegado por Strenuus Pharmaceutical. Para el producto Liotironina 25mg Tableta.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Aclarar que paso con la autorización N 2015002045 importador Strenuus Marketing en cuanto a la fecha de inicio, fecha de terminación, resultados, ya que en la evolución medica se evidencia que esta fue utilizada seis meses posteriores a su autorización y el médico tratante aclara que no debe suspenderse bajo ninguna circunstancia.

3.9.98. El 07 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017047636 del 06 de Abril de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ponatinib 45 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.99. El 07 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017047192 del 05 de Abril de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan:

1. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad.
2. Aclarar la posología propuesta ya que en la evolución medica se indica tratamiento con Tolvaptan 15mg día y en la prescripción médica 30 mg día.

3.9.100. El 07 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017047194 del 05 de Abril de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El interesado debe ampliar la historia clínica en cuanto a los criterios para el ajuste de dosis de 15mg a 30mg día teniendo en cuenta que no existe un reporte actual del estado funcional.
2. Allegar el reporte en físico actualizado del estado funcional del paciente.
3. Ampliación de historia clínica en cuanto a los indicadores clínicos, paraclínicos e imagenológicos de seguimiento en este paciente.

3.9.101. El 12 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017047882 del 06 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Cloruro de Potasio

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El interesado debe aclarar que ha pasado con la autorización N 2015001940 del radicado 2015742744 del 04/12/2015 en cuanto a fecha de inicio, fecha de terminación ya que la intención de importación fue aprobada el 10/02/2016 y el tratamiento fue autorizado por 6 meses.

3.9.102. El 12 de Abril de 2017, 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 2017050102 del 11 de Abril de 2017 allegado por Gestifarma. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665). Es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis c (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. - Se ha establecido la eficacia en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1 deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con este

medicamento: - No se recomienda la monoterapia con Sofosbuvir para el tratamiento de la HCC. - El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus. Lo anterior conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.103. El 17 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017050331 del 11 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Formula nutricional Pro-Phree.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se cuentan con alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Hiperglicemia no cetósica) y que ha venido recibiendo la fórmula especial solicitada, con tolerancia, estabilidad de cuadro clínico y se han ajustado al protocolo de manejo de los eventos urgentes de su enfermedad, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Para solicitar continuidad deben presentar los reportes de los paraclínicos con que se realiza el seguimiento. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.104. El 17 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017049671 del 10 de Abril de 2017 allegado por Audifarma. Para el producto Cloruro de Potasio 150mg

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el

médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios clínicos, paraclínicos para la realización del diagnóstico de la patología con que cursa el paciente.
2. Describir las terapias farmacológicas utilizadas describiendo el nombre del medicamento, dosis, resultados, reacciones.
3. Allegar el reporte de fallo terapéutico al Programa Nacional de Farmacovigilancia
4. Allegar el reporte del estado funcional del paciente
5. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.

3.9.105. El 17 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017049205 del 07 de Abril de 2017 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Defibrotide 200mg en 2.5 ml (80mg/ml) concentrado para solución, 120 viales

CONCEPTO. Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a pesar de que no se ha solicitado la evaluación farmacológica del producto solicitado, se ha evidenciado que se trata de un caso excepcional de un paciente joven, que cursa con trombosis Sinusoidal Hepática postran plante, patología de alta mortalidad, para la que no se dispone de alternativas terapéuticas, la Sala considera aprobar el uso del medicamento para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo de los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (hemorragia, hipotensión y coagulopatía), contar con el consentimiento informado del paciente y enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso del defibrotide. Se recuerda que el medicamento se autoriza como urgencia clínica. (No como parte de un programa, ni de ensayo clínico) Se reitera el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.106. El 17 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017048850 del 07 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665). Es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis c (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. - Se ha establecido la eficacia en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1 deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con este medicamento: - No se recomienda la monoterapia con Sofosbuvir para el tratamiento de la HCC. - El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus. Lo anterior conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.107. El 17 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente a los radicados 17039884 y 2017035458 del 11 de abril de 2017 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia SA. Para el producto Ponatinib x 15 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que hay incertidumbre en los beneficios que obtendrá la paciente con el uso del medicamento solicitado ya que el reporte de la mutación T315I es de no presencia de esta alteración y la paciente no toleró otro inhibidor de tirosin quinasa. Pero en cumplimiento de la orden de tutela proferida por el juez de conocimiento la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora consciente el uso de este medicamento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15

Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.108. El 17 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017032183 del 12 de abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia que el paciente cursa con poliquistosis renal con deterioro de la función renal, adjuntan nueva prescripción médica y soportes de la EPS autorizada. Actualmente no se dispone de otras alternativas en el mercado para el manejo de su patología, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

Cabe aclarar que el paciente cuenta con autorización vigente N 201600898 del 14/07/2016 Importador Strenuus Pharmaceutical Marketing por lo que la presente aprobación rige una vez culminado el periodo de tratamiento previamente autorizado.

3.9.109. El 17 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017032810 del 07 de Abril de 2017 allegado por Gador. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665). Es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis c (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. - Se ha establecido la eficacia en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1

deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con este medicamento: - No se recomienda la monoterapia con Sofosbuvir para el tratamiento de la HCC. - El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus. Lo anterior conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.110. El 18 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017028118 del 11 de abril de 2017 allegado por Legrand S.A.S. Para el producto Apomorfina x 5mg/mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente (Rotigotina), además existe incertidumbre de cómo se realizara el manejo de la bomba de infusión por parte del paciente y sus cuidadores, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.111. El 17 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017001800 del 10 de Abril de 2017 allegado por Uno Health Care S.A.S. Para el producto Bitartrato de Cisteamina x 75 mg

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica donde se indican los criterios clínicos, paraclínicos en el diagnóstico de la patología, antecedentes personales, familiares, farmacológicos, los mecanismos para mejorar la adherencia al tratamiento, reporte de RAM, reporte en físico de niveles de histamina intraleucocitaria, allegan reporte en físico de paraclínicos y plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la

plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.112. El 18 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017049913 del 10 de Abril de 2017 allegado por Sanofi. Para el producto Vandetanib x 100 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada se encuentra que el producto no se encuentra en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles al no cumplir con los requisitos vigentes:

- Que sea un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento
- Que no se encuentre en fase de investigación clínica;
- Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades
- Que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

Adicionalmente existe la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad del medicamento solicitado para el uso en pacientes que cursen con Enfermedad Poliquística Renal.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, no aprueba el uso del medicamento solicitado.

3.9.113. El de 18 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017033721 del 17 de abril de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib x 150 y 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición y la literatura científica disponible se evidencia que:

1. El paciente cursa con una Fibrosis Pulmonar Idiopática Moderada, dado por Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono DLCO: 48%, VEF 63% y teniendo en cuenta que se trata de una continuidad, sumado a la buena tolerancia y estabilidad clínica con el uso del producto solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que

está justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.114. El 18 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017051099 del 12 de Abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sebelipasa Alfa x 2 mg/ML concentrada para perfusión

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Aclarar que ha pasado con la autorización N 2015162904 en cuanto a fecha de inicio, fecha de terminación, dosis, resultados, reacciones.
2. Allegar el examen físico actual de la paciente.
3. Allegar el reporte del estado funcional de la paciente
4. El interesado debe anexar los informes de supervisión del especialista en donde explique el estado del paciente, la calidad en la respuesta y los resultados de laboratorio (pruebas de funcionamiento hepático)

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.115. El 18 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017050482 del 11 de Abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa Alfa Solución Inyectable 40mg/mL (Strensiq®).

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el

médico tratante donde se describa:

1. Allegar el reporte en físico de los estudios en donde se evidencie mejoría de su densidad ósea.
2. Allegar reporte en físico del estado funcional y del examen físico de la paciente
3. Ampliación de historia clínica en cuanto a los criterios para aumento de dosis ya que describen que la paciente actualmente tiene un peso de 23 kg y en la evolución médica hacen referencia que la paciente no asiste al control del 27/03/2017.
4. Allegar los estudios relacionados con el plan de seguimiento del tratamiento con Asfotasa descritos para la semana 24 según lo presentado por el médico tratante antes de iniciar el tratamiento.
5. Allegar el reporte de valoración por Endocrinología y oftalmología.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.116. El 19 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017017627 del 18 de abril de 2017 allegado por Quick Pharmacy. Para el producto Tolvaptan x 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se encuentra que el producto no se encuentra en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles al no cumplir con los requisitos vigentes:

- Que sea un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento
- Que no se encuentre en fase de investigación clínica;
- Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades
- Que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

Adicionalmente existe la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad del medicamento solicitado para el uso en pacientes que cursen con Enfermedad Poliquística Renal.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, no aprueba el uso del medicamento solicitado.

3.9.117. El 19 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017051889 del 17 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Anagrelide x 1 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.118. El 20 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017032160 del 18 de abril de 2017 allegado por. Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250 mg y 125 mg...

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a la fecha de inicio y fecha de terminación del producto previamente autorizado, las modificaciones en sus indicadores clínicos y paraclínicos obtenidos con la terapia, tolerabilidad y medidas para el acceso a un tratamiento integral por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.119. El 20 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente a los radicados 2017002041 y 2017016877 del 12 de abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto

Liothyronine T3 25 mcg, 6 frasco x 100 tabletas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, no allegando el reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia del fallo terapéutico con el uso de las alternativas disponibles en el país, no describen parámetros objetivos con los que se ha monitorizado resultados del tratamiento, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.120. El 20 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017052382 del 18 de Abril de 2017 allegado por Biomedical Pharma. Para el producto Cidofovir 375 mg/5mL, solución inyectable vial 1 frasco x 100 tabletas y Probenecid 500mg tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se disponen de alternativas terapéuticas en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.121. El 20 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017052366 del 18 de Abril de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg SAMSCA, caja x 10 tabletas, 180 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan:

1. Ampliación de la historia clínica donde especifiquen los criterios clínicos y paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante (Patología para la que sustentan el medicamento solicitado) y el

manejo desde su diagnóstico

2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes personales, familiares, farmacológicos.
3. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado. (Gestión del riesgo asociado al uso de este medicamento de acuerdo a información de seguridad)
4. Allegar copia del reporte de estudios imagenológicos donde se describan el número de quistes por riñón, tamaño de los quistes (línea base).
5. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad.
6. Ampliación de historia clínica en cuanto al examen físico actual de la paciente
7. Allegar reporte en físico del estado funcional actual de la paciente
8. Aclarar la posología propuesta ya que en la evolución medica se indica tratamiento con Tolvaptan 30mg día y en la prescripción médica 15 mg día.

3.9.122. El de 24 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017033718 del 17 de abril de 2017 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib 150 mg cápsulas, tres (3) cajas, cada caja contienen 70 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el recurso de reposición y la literatura científica disponible se evidencia que:

1. El paciente cursa con una Fibrosis Pulmonar Idiopática Moderada , dado por Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono DLCO: 37% VEF 62% con grado de disnea MRC 3-4 avanzado, prueba de caminata de 6 minutos con desaturación final del 65% e hipertensión pulmonar grado II y teniendo en cuenta que se trata de una continuidad, sumado a la buena tolerancia y estabilidad clínica con el uso del producto solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.123. El 24 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017029019 del 19 de abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Ubidecarenona 50 mg (CO Q10®); Riboflavina 100mg (Vitamina B2®); L-Arginina 500mg (L-Arginine®), frasco por 30 cápsulas, frasco por 100 cápsulas; frasco por 100 cápsulas.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, no hay certeza diagnóstica en la patología con que cursa el paciente por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.124. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017007689 del 19 de Abril de 2017 allegado por L J Solutions S.A.S. Para el producto Naltrexona 50 mg tableta.

CONCEPTO. Revisada la información allegada Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

• Las indicaciones solicitadas por el interesado difieren a las que se encuentran aprobadas en la Evaluación Farmacológica del Producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta).

Por lo anterior la Sala Especializado de Medicamento y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud.

3.9.125. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017052461 del 18 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical Marketing. Para el producto Oxibato de sodio x 500 mg/mL.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se encuentra que el producto no se encuentra en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles al no cumplir con los requisitos vigentes:

- Que sea un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento
- Que no se encuentre en fase de investigación clínica;
- Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades
- Que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

Adicionalmente existe la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad del medicamento solicitado para el uso en pacientes que cursen con Narcolepsia y Cataplexia en la población pediátrica.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, no aprueba el uso del medicamento solicitado.

3.9.126. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017053178 del 19 de Abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 CINRYZE® vial x 500 UI.

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 justificado continuar con el uso del producto en este

caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.127. El 25 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto 2017002386 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017020137 del 21 de abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Inhibidor C1 CINRYZE® vial x 500 UI.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a la autorización N 2016001540 del 06/10/2016 en cuanto a fecha de inicio de la terapia, dosis, resultados, reacciones por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.128. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017054738 del 21 de Abril de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg

CONCEPTO. Revisados los soportes allegados y la información disponible se evidencia que ya se cuenta en el país con el medicamento Sofosbuvir x 400 mg autorizado para ser comercializado (Registro Sanitario Vigente INVIMA 2017M-0017665) e indicado para la patología con que cursa la paciente, por lo tanto el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según los criterios establecidos en el artículo 4 del Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.129. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de

importación correspondiente al radicado 2017054928 del 21 de Abril de 2017 allegado por Solmedical. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665). Es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis c (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. - Se ha establecido la eficacia en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1 deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con este medicamento: - No se recomienda la monoterapia con Sofosbuvir para el tratamiento de la HCC. - El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus. Lo anterior conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.130. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017054393 del 20 de Abril de 2017 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg

CONCEPTO. Revisados los soportes allegados y la información disponible se evidencia que ya se cuenta en el país con el medicamento Sofosbuvir x 400 mg autorizado para ser comercializado (Registro Sanitario Vigente INVIMA 2017M-0017665) e indicado para la patología con que cursa el paciente, por lo tanto el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según los criterios establecidos en el artículo 4 del Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.131. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017051246 del 12 de Abril de 2017 allegado por Amgen. Para el producto Blinatumomab 35 mcg/vial polvo liofilizado.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.132. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017051102 del 12 de Abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Defibrotide 80mg/ml concentrado para solución, 160 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la siguiente información:

1. El interesado debe aclarar el uso dado a la autorización del medicamento solicitado que ya fue aprobada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa el paciente N 2017000338 del 24/04/2017 para el Importador Tecnofarma S.A.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación

3.9.133. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de

importación correspondiente al radicado 2017051885 del 17 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Cromoglicato de sodio x 100 mg.

CONCEPTO. Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a los indicadores clínicos, y paraclínicos de mejoría.
2. Allegar el examen físico completo de la paciente.
3. Allegar el reporte del estado funcional
4. Allegar reporte en físico de Radiografía de Tórax, Espirometría y Biopsia Pulmonar,
5. Se le recuerda al interesado que por ser una patología crónica que requiere monitoreo continuo el tiempo máximo autorizado de tratamiento es de 6 meses.
6. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado
7. De acuerdo con lo establecido en el Decreto 780 del 6 de mayo de 2016, el interesado debe allegar el reporte de la novedad a la EPS contemplado en el Parágrafo 1: Cuando el afiliado cotizante y su núcleo familiar fijen su residencia fuera del país deberán reportar esta novedad a más tardar el último día del mes en que ésta se produzca y no habrá lugar al pago de las cotizaciones durante los periodos por los que se termina la inscripción.

3.9.134. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017052268 del 18 de Abril de 2017 allegado por Strenuus Service Pharmaceutical. Para el producto Coenzima Q10, Ubiquinol (CYTOQ) 80 mg, Riboflavina (CYTOB2) 100 gm.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Allegar reporte en físico de la confirmación genética para el Síndrome de Melas
2. Allegar reporte en físico del estado funcional de la paciente.
3. Ampliación de historia clínica en cuanto el examen físico donde se describa la evaluación del sistema neurológico de la paciente.
4. Allegar evidencia científica robusta donde se demuestre la seguridad y eficacia del (Ubiquinol Liposomal, Riboflavina) en el Síndrome de Melas.

3.9.135. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017054391 del 20 de Abril de 2017 allegado por Gestifarma. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Revisados los soportes allegados y la información disponible se evidencia que ya se cuenta en el país con el medicamento Sofosbuvir x 400 mg autorizado para ser comercializado (Registro Sanitario Vigente INVIMA 2017M-0017665) e indicado para la patología con que cursa el paciente, por lo tanto el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según los criterios establecidos en el artículo 4 del Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.136. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017052197 del 18 de Abril de 2017 allegado por Gestifarma. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665). Es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis c (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. - Se ha establecido la eficacia en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1 deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con este medicamento: - No se recomienda la monoterapia con Sofosbuvir para el tratamiento de la HCC. - El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus. Lo anterior conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.137. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017054736 del 21 de Abril de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan x 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos),

teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Tolvaptán solicitado para el manejo de la poliquistosis renal autosómica dominante:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Tolvaptan no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
4. Sobre la patología para la que solicitan el medicamento: las asociaciones científicas renales internacionales exigen criterios de elegibilidad para iniciar manejo con el medicamento solicitado, entre los que figuran: un diagnóstico establecido de ADPKD por genotipo, criterios de imagen Pei-Ravine relacionados con la edad, el descarte soportado de otros diagnósticos diferenciales, la demostración o descarte del componente familiar, la verificación del estadio de la enfermedad renal crónica, la evidencia de progresión rápida de la enfermedad (de observaciones y seguimiento durante dos a cinco años), modificaciones del tamaño de los quistes en al menos 3 exploraciones (TC o RM) con una separación mínima de 6 meses), un grupo integral de manejo que propenda por la adherencia, la monitorización de los resultados y un plan de gestión de riesgo, entre otros.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora de Conformidad con lo establecido en el Artículo 17 de la Ley 1755 de 2015, solicita lo siguiente:

1. Presentar a la sala especializada la solicitud de la evaluación farmacológica como lo establece el procedimiento en el Invima. <https://www.invima.gov.co/salas-especializadas-invima/239-salas-especializadas/sala-especializada-de-medicamentos-y-productos-bio/2970-evaluacion-farmacologica.html> solicitando se estudie el ingreso al listado de medicamentos vitales no disponibles el medicamento Tolvaptan, allegando la evidencia del cumplimiento de los criterios que establece la norma vigente (Decreto 481 de 2004)
2. Ampliar la información sobre la patología para la que solicitan el medicamento:
 - 2.1 un diagnóstico establecido de ADPKD por genotipo
 - 2.2 Criterios de imagen Pei-Ravine relacionados con la edad
 - 2.3 Soportes clínicos (paraclínicos, ampliación de historia clínica) del descarte de otros diagnósticos diferenciales
 - 2.4 Los soportes que permitan verificar los antecedentes familiares
 - 2.5 Reporte del seguimiento del estadio de la enfermedad renal crónica
 - 2.6 La evidencia de la progresión rápida de la enfermedad (observaciones y seguimiento durante dos a cinco años), modificaciones del tamaño de los quistes en al menos 3 exploraciones (TC o RM) con una separación mínima de 6 meses)
 - 2.7 Participación de la entidad administradora de planes de beneficios que garantice que se dispone de un manejo integral que propenda por la adherencia, la monitorización de los resultados y la gestión del plan de gestión de riesgo.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación, teniendo en cuenta que esta gestión de trámite a su cargo, es necesaria para adaptar una decisión de fondo.

3.9.138. El 25 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017055038 del 25 de Abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa Alfa Solución Inyectable 40mg/mL (STRESIQ)

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Allegar los indicadores clínicos y paraclínicos de mejoría en donde se incluya el reporte en físico de los estudios en donde se evidencie mejoría de su densidad ósea.
2. Allegar reporte en físico del estado funcional, donde se incluya los niveles de fosfatasa alcalina actualizados.
3. El interesado debe allegar el análisis de la delección/duplicación de ALPL (HGMD professional 2015.4) tal como lo recomendó el informe de laboratorio genético CENT GENE y la respectiva consejería genética actualizada.
4. Allegar el reporte de valoración por Urología Pediátrica

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación

3.9.139. El 26 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017056566 del 25 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Ubiquinol Liposomal 80mg/ 10mL **CONCEPTO.** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. El interesado debe aclarar que ha pasado con la autorización N 2016000398 Importador Audifarma en cuanto a la fecha de inicio, fecha de terminación, resultados, tolerancia, reacciones debido a que en la evolución medica describen fallas en la administración del mismo.
2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los indicadores clínicos y paraclínicos de mejoría.
2. El interesado debe allegar reporte en físico del estado funcional de la paciente
3. El interesado debe allegar reporte de la valoración por psiquiatría, cardiología.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.140. El 26 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico

frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017038530 del 25 de abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada y el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665). Lo anterior conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no aprueba esta solicitud. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.141. El 27 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2017002829 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017023495 del 25 de Abril de 2017 allegado por Shire Colombia S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa (Cinryze®)

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica, allegando reporte en físico de exámenes paraclínicos actualizados por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos. El interesado debe allegar reporte en físico del estado funcional del paciente como parte integral de monitorización de su terapia que incluya: Hemograma, pruebas de coagulación, GOT, GPT, creatinina, perfil lipídico, análisis de orina y CPK al culminar este ciclo de tratamiento.

3.9.142. El 27 de Abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017033093 del 26 de abril de 2017 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Asfotasa alfa 28 mg/0.7 mL..

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que: 1. Una vez realizada la Evaluación Farmacológica (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta) del principio activo Asfotasa Alfa considera que no se ha demostrado la seguridad y eficacia del producto en las manifestaciones óseas de este grupo etareo. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos niega la actual solicitud.

3.9.143. El 28 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017056566 del 26 de Abril de 2017 allegado por Audifarma S.A.. Para el producto Tolvaptan 125 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que se trata de paciente al que se le autorizó previamente el medicamento y aportan soportes clínicos de hace más de 10 meses. Se requiere Historia clínica actualizada donde figure la tolerancia y los resultados obtenidos con el uso del medicamento. Precisar fecha de inicio del medicamento Tolvaptán. Tener en cuenta los criterios de seguimiento para establecer la utilidad del medicamento (seguimiento a la tendencia de la progresión rápida de la enfermedad) el abordaje integral del manejo que propenda por la adherencia, la monitorización de los resultados y la monitorización de acuerdo al plan de gestión de riesgo. Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación, teniendo en cuenta que esta gestión de trámite a su cargo, es necesaria para adoptar una decisión de fondo.

3.9.144. El 28 de Abril de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017058486 del 27 de Abril de 2017 allegado por Janssen Pharmaceutical Companies. Para el producto Daratumumab x 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar :

1. La información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia, frente a la información que figura en la historia clínica de fallo terapéutico en relación con el medicamento Pomalidomida.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.145. El de 28 de abril de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición mediante correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017017630 del 27 de abril de 2017 allegado por Quick Pharmacy Group.. Para el producto Tolvaptan x 15 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada con el Recurso de Reposición y la literatura científica disponible la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- **El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**
- **En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas**
- **El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el**

mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Tolvaptán solicitado para el manejo de la poliquistosis renal autosómica dominante:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Tolvaptan no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles
4. Sobre la patología para la que solicitan el medicamento: las asociaciones científicas renales internacionales exigen criterios de elegibilidad para iniciar manejo con el medicamento solicitado, entre los que figuran: un diagnóstico establecido de ADPKD por genotipo, criterios de imagen Pei-Ravine relacionados

con la edad, el descarte soportado de otros diagnósticos diferenciales, la demostración o descarte del componente familiar, la verificación del estadio de la enfermedad renal crónica, la evidencia de progresión rápida de la enfermedad (de observaciones y seguimiento durante dos a cinco años), modificaciones del tamaño de los quistes en al menos 3 exploraciones (TC o RM) con una separación mínima de 6 meses), un grupo integral de manejo que propenda por la adherencia, la monitorización de los resultados y un plan de gestión de riesgo, entre otros.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, niega la actual solicitud.

3.9.146. El 2 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017057542 del 26 de Abril de 2017 allegado por Valentech Pharma. Para el producto Aganirsen gotas oftálmicas

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Ampliación de historia clínica en donde se describa el examen físico completo de la paciente.
2. Allegar reporte en físico del estado funcional de la paciente en la actualidad
3. El interesado debe allegar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado para el manejo de la neo vascularización de la córnea.
4. Allegar el plan de gestión de riesgo para el uso del producto solicitado.
5. Aclarar la información que figura en la historia clínica presencia de dolor ocular con el uso de Systane y de ser un evento adverso debe ser reportado al programa Nacional de farmacovigilancia a través de la plataforma virtual,

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.147. El 2 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de

importación correspondiente al radicado 2017058392 del 27 de Abril de 2017 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Olaparib 50mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada y la información científica disponible sobre actuales resultados de estudios de Olaparib en el manejo de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de ovario seroso y mutación de BRCA , la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- El interesado no allega reporte en físico del estado funcional del paciente en la actualidad.(Hemograma, glicemia, pruebas de función hepática, pruebas de función renal).
- Ampliación de historia clínica en cuanto a las terapias farmacológicas utilizadas en donde se describa: Nombre del medicamento, Numero de ciclos, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones y de haber un evento adverso allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia a través de la plataforma virtual.
- Debe allegar el reporte en físico del estudio anatomopatológico y de la mutación descrita BRCA 1.
- No adjuntaron soportes científicos (resultados finales del estudio fase III: SOLO-2)
- Allegar reporte en físico de paraclínicos en donde se evidencie progresión de la enfermedad
- No adjuntaron cuál es el plan de gestión de riesgo para la monitorización de la paciente

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe ampliar la información y dar respuesta a los hallazgos descritos en este caso en particular

3.9.148. El 2 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017058480 del 27 de Abril de 2017 allegado por Janssen Pharmaceutical Companies. Para el producto Daratumumab x 400 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:

1. Ampliación de historia clínica en cuanto a las terapias farmacológicas previamente utilizadas por la paciente describiendo: nombre del medicamento, numero de ciclos, dosis, resultados y de haberse presentado reacciones

- adversas allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia a través de la plataforma virtual,
2. Allegar reporte en físico de paraclínicos en donde se evidencie progresión de la enfermedad con el último tratamiento recibido.
 3. Ampliación de historia clínica en cuanto al examen físico de la paciente.
 4. Allegar reporte en físico del estado funcional de la paciente.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación.

3.9.149. El 2 de Mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017021488 del 28 de abril de 2017 allegado por Dumian. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

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

1. Al revisar el estado actual de los medicamentos que cuentan con registro sanitario vigente para el manejo de la Hepatitis C Crónica, se evidencia que ya se cuenta en el país con medicamento con Registro Sanitario Vigente (INVIMA 2017M-0017665). Lo anterior conlleva a que el producto solicitado no cumple en este momento con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible según el Decreto 481 de 2004.

2. Actualmente ya existe una autorización vigente N 2016001838 del 13/12/2016 Importador Strenuus Marketing que ya fue aprobada por la Comisión Revisora para el manejo de la patología con que cursa la paciente. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no aprueba esta solicitud. Se aclara que no hay reporte de desabastecimiento de este producto a la fecha.

3.9.150. El 2 de Mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017023469 del 28 de

abril de 2017 allegado por Biotoscana. Para el producto Acido Quenodesoxicólico (XENBILOX) 250mg, cápsula, 6 cajas x 100 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación

4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Acido Quenodesoxicolico solicitado para el manejo de la Xantomatosis Cerebrotendinosa

1. No cuenta con evaluación farmacológica aprobada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Ácido Quenodesoxicolico no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento:

1. No allegan cuales han sido las escalas de seguimiento con el uso del medicamento previamente autorizado y cuál ha sido su utilidad en la disminución de la progresión de la enfermedad.
2. No allegan reporte de RAM sobre las alteraciones gastrointestinales presentadas por el paciente con el uso del medicamento previamente autorizado.
3. No existe evidencia científica robusta que soporte la seguridad y eficacia del medicamento en la Xantomatosis Cerebrotendinosa.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos niega la actual solicitud

3.9.151. El 3 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico para urgencia clínica frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017058774 del 28 de Abril de 2017 allegado por Vitalchem. Para el producto Ponatinib 15 mg (ICLUSIG®).

CONCEPTO. Revisada la información allegada Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo

7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Ponatinib, solicitado para el manejo de la Leucemia Mieloide Crónica:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Ponatinib no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de Conformidad con lo establecido en el Artículo 17 de la Ley 1755 de 2015, solicita lo siguiente:

1. Presentar a la sala especializada la solicitud de la evaluación farmacológica como lo establece el procedimiento en el Invima. <https://www.invima.gov.co/salas-especializadas-invima/239-salas-especializadas/sala-especializada-de-medicamentos-y-productos-bio/2970-evaluacion-farmacologica.html> cancelando la tarifa correspondiente y solicitando se estudie el ingreso al listado de medicamentos vitales no disponibles el medicamento Ponatinib, allegando la evidencia del cumplimiento de los criterios que establece la norma vigente (Decreto 481 de 2004)
2. Ampliar la historia clínica:
 - 2.1 Cuál es el estado funcional del paciente

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación, teniendo en cuenta que esta gestión de trámite a su cargo, es necesaria para adoptar una decisión de fondo.

3.9.152. El 3 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017059162 del 26 de Abril de 2017 allegado por. Para el producto Ubiquinol Liposomal 600 mg - Creatina 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes
- En el Artículo 3º del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas
- El Artículo 4º del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “
- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)
- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

- En el caso del medicamento Ubiquinol Liposomal y Creatina Monohidratado solicitado para el manejo de la Distrofia Muscular de Duchenne:

1. No ha sido presentada la solicitud formal para la evaluación farmacológica del medicamento
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El Ubiquinol Liposomal y la Creatina Monohidratado no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento que el interesado debe allegar:

- Prueba molecular donde se confirme el diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne.
- Reporte en físico del estado funcional del paciente.
- Allegar reporte de valoración por fisioterapia actualizado último control según evolución medica julio de 2016.
- Allegar reporte de valoración cardiopulmonar actualizada.
- Allegar evidencia científica robusta de la seguridad y eficacia del Ubiquinol Liposomal y Creatina Monohidratado en pacientes que no deambulan.
- Solicitar de manera formal la evaluación farmacológica del Ubiquinol Liposomal y Creatina Monohidratado según los requisitos estipulados por el Invima mediante el link: www.invima.gov.co/index.php/tramites-y-servicios/tramites.html?select1=2742&select2=2958

3.9.153. El 3 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico para urgencia clínica frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017059160 del 28 de Abril de 2017 allegado por Distrimein. Para el producto Ubiquinol Liposomal +- Creatina Monohidrato-

CONCEPTO. Revisada la información allegada, la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora precisa:

1. Sobre la Normatividad relacionada con los Medicamentos Vitales No disponibles:

1.1 El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

1.2 En el Artículo 3º establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

1.3 El Artículo 4º establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es haber aprobado la evaluación farmacológica

3. El Proceso de la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y

clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

En el caso de los medicamentos solicitados se encuentran los siguientes hallazgos:

- 1- Se trata de continuidad
- 2- No adjuntaron reporte de estudios con los que confirmaron el diagnóstico de atrofia muscular espinal 1
- 3- No describen la tolerancia y resultados objetivos cuantificados obtenidos con el uso de los productos que han sido autorizados mediante tutela previamente
- 4- No adjuntan evidencia científica que soporte el uso de los productos en la patología con que cursa el paciente

Por lo anterior la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos requiere se amplíe la información que dé respuesta a los hallazgos

3.9.154. El 3 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2017001581 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017010411 del 28 de abril de 2017 allegado por 1 Uno Healthcare. Para el producto Acido Cólico x 250 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora precisa que para la evaluación del medicamento solicitado en calidad de vital no disponible se debe tener en cuenta que:

- El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra

disponible en el país o las cantidades no son suficientes

- En el Artículo 3° del mismo decreto establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas

- El Artículo 4° del decreto en mención establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2° del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado “

- El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es que la sala especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora (SEMPB) haya aprobado la evaluación farmacológica del producto. (Evaluación de los estudios clínicos que demuestren la eficacia y seguridad del medicamento para la patología propuesta)

- Que la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

1. Eficacia
2. Seguridad
3. Dosificación
4. Indicaciones
5. Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
6. Relación beneficio-riesgo
7. Toxicidad
8. Farmacocinética
9. Condiciones de comercialización
10. Restricciones especiales

- Adicionalmente la norma hace exigible que se demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento, que no se encuentre en fase de investigación clínica; que no se

encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades y que no cuente con sustitutos en el mercado de un paciente

• En el caso del medicamento **Acido Cólico** solicitado para el manejo de la **Xantomatosis Cerebrotendinosa**

1. No cuenta con evaluación farmacológica aprobada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.
2. El medicamento no ha sido incluido en las normas farmacológicas dado que no cuentan con la aprobación de la evaluación farmacológica
3. El **Ácido Colico** no se encuentra incluido en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Sobre la patología para la que solicitan el medicamento: No existe evidencia científica robusta que soporte la seguridad y eficacia del medicamento en la Xantomatosis Cerebrotendinosa. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos niega la actual solicitud.

3.9.155. El 3 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2017004298 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017036119 del 28 de abril de 2017 allegado por Dumian. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la historia clínica en cuanto a las razones para el no uso de la Autorización Vigente N 2017000212 del 07/03/2017 para el Importador **Strenuus Marketing S.A.S.** sumado a que el titular del medicamento Sofosbuvir con Registro Sanitario Vigente estará disponible por parte del titular entre 90 a 120 días y que los soportes incluyen la solicitud de la administradora de planes de beneficios, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.156. El 4 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al alcance 2017028118 del Radicado 2017060291 del 2 de Mayo de 2017 allegado por Legrand S.A.S. Para el producto Apomorfina 50mg/5mL.-

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa: 1. Allegar los criterios clínicos, paraclínicos, para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson avanzada.

2. Ampliación de historia clínica en cuanto a los antecedentes personales, patológicos, quirúrgicos, psiquiátricos y las terapias farmacológicas utilizadas teniendo en cuenta: (nombre del medicamento, dosis, tiempo de tratamiento, resultados, reacciones) considerando los tratamientos sugeridos en guías y terapias disponibles en el país y en caso de haber presentado eventos adversos el interesado debe allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante la plataforma virtual. 3. Allegar el examen físico completo del paciente realizando énfasis en la evaluación del sistema neurológico.

4. Allegar reporte en físico del estado funcional de paciente en la actualidad.

5. Se le recuerda al interesado que por ser una patología crónica que requiere monitoreo continuo el tiempo máximo autorizado es X 6 meses.

Cabe aclarar que los requerimientos emitidos por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora permiten acopiar a esta instancia de la información necesaria para evaluar en forma integral la solicitud y en ningún caso estos requerimientos suponen una aprobación

3.9.157. El 4 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al alcance 2017059057 del Radicado 2017059057 del 28 de Abril de 2017 allegado por Aphotec Colombia S..A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que el médico tratante si considera pertinente para el tratamiento de la paciente el uso del Daclatasvir y Sofosbuvir medicamentos que cuentan actualmente con registro sanitario, lo que conlleva a que esta solicitud No cumple con los criterios para ser considerado un medicamento vital no disponible, pero en cumplimiento de la orden de tutela proferida por el juez de conocimiento, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora consciente el uso de este medicamento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del

producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.158. El 2 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al alcance 2017059057 del Radicado 2017058389 del 27 de Abril de 2017 allegado por Global Servive Pharmaceutical. Para el producto Olaparib 50mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada y la información científica disponible sobre actuales resultados de estudios de Olaparib en el manejo de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de ovario seroso y mutación de BRCA , la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

- El interesado no allega reporte en físico del estado funcional del paciente en la actualidad.(Hemograma, pruebas de función hepática)
- Debe allegar el reporte en físico del estudio anatomopatológico y de la mutación descrita BRCA 2.
- No adjuntaron soportes científicos (resultados finales del estudio fase III: SOLO-2)
- Allegar reporte en físico de paraclínicos en donde se evidencie progresión de la enfermedad con el último tratamiento instaurado y realizar el respectivo reporte del fallo terapéutico al Programa Nacional de Farmacovigilancia a través de la plataforma virtual.
- No adjuntaron cuál es el plan de gestión de riesgo para la monitorización de la paciente.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe ampliar la información y dar respuesta a los hallazgos descritos en este caso en particular

3.9.159. El 2 de Mayo de 2017, 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 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al alcance 2017059057 del Radicado 2017058389 del 27

de Abril de 2017 allegado por Global Servive Pharmaceutical. Para el producto Olaparib 50mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no hay explicación satisfactoria para el no uso de la Autorización previa N 2017000004 Importador Audifarma S.A. que fue autorizada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa la paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud.

3.9.160. El 5 de mayo de 2017, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2017003396 mediante Correspondencia, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2017026608 del 4 de mayo de 2017 allegado por Shire Colombia S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa (Cinryze®).

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no hay explicación satisfactoria para el no uso de la Autorización previa N 2017000004 Importador Audifarma S.A. que fue autorizada por la Comisión revisora para el manejo de la patología con que cursa la paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora niega la actual solicitud.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. DAUNOXOME®

Radicado : 17037737
 Fecha : 05/04/2017
 Interesado : HB Human BioScience

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles el siguiente producto:

- Nombre: Daunoxome® concentrado para solución inyectable. 50mg/25mL
- Principio Activo: Daunorubicina Liposomal Citrato
- Fabricante: Baxter Oncology GmbH

- Indicación aprobada mediante Resolución INVIMA No. 2016010860 del 04/04/2016: Daunorubicina Liposomal Citrato está indicado con alternativo a la daunorubicina convencional y coadyuvante para el tratamiento de:
 - Sarcoma de Kaposi
 - Leucemia Mieloide Aguda
 - Leucemia Linfoide Aguda

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora (SEMPB) ha revisado la solicitud de ingreso del medicamento Daunorubicina Liposomal Citrato solución inyectable, 50mg/25mL teniendo en cuenta:

1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado.

1.1 El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

1.2 En el Artículo 3º establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

1.3 El Artículo 4º establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios:

- a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica;
- b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades;
- c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es haber aprobado la evaluación farmacológica

3. El Proceso de la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- Eficacia

- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

En el caso del medicamento Daunorubicina Liposomal Citrato:

- No se ha demostrado que sea único e irremplazable en el mercado para el manejo de la indicación Sarcoma de Kaposi, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Linfoide Aguda

Por lo anterior, la Sala no recomienda la inclusión del medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles

3.11.2. DARATUMUMAB

Radicado : 17025854
Fecha : 07/03/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluir el medicamento Daratumumab 400mg/20mL concentrado para infusión, en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles conforme lo dispone el Decreto 481 de 2004.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora (SEMPB) ha revisado la solicitud de ingreso del medicamento Daratumumab 400mg/20mL concentrado para infusión, teniendo en cuenta:

1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado.

1.1 El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

1.2 En el Artículo 3º establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la

Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

1.3 El Artículo 4º establece los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el Artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios:

- a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica;
- b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades;
- c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. El requisito para la inclusión en Normas Farmacológicas es haber aprobado la evaluación farmacológica

3. El Proceso de la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

En el caso del medicamento Daratumumab 400mg/20mL concentrado para infusión,:

- No se ha demostrado que sea único e irremplazable en el mercado para el Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor de proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que son doblemente refractarios a PI e IMiD.

Por lo anterior, la Sala no recomienda la inclusión del medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. RADICADO 16112553

Fecha : 24/10/2016
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 numeral 3.6.1., teniendo en cuenta la extensión y el tipo de lenguaje usado en el concepto de referencia es dirigido al cuerpo médico el cual podría generar inconvenientes para la lectura por parte de los consumidores o posibles confusiones, por tal razón presenta una propuesta para ser incluida en la etiquetas, rótulos y empaque de los productos de venta libre con principio activo ibuprofeno como se muestra a continuación:

Precauciones y Advertencias:

1. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, hipertensión arterial, una enfermedad arterial, una enfermedad del corazón, falla cardíaca, enfermedad arterial, una enfermedad renal, desordenes de la coagulación, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
2. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, corticoides o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocárdico (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetil salicílico.
3. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
4. Empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo.
5. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar.
6. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

7. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día)
8. Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016, numeral 3.6.1., en el sentido de considerar que las siguientes Precauciones y Advertencias deben ser incluidas en la etiquetas, rótulos y empaques de los productos de venta libre con principio activo ibuprofeno, teniendo en cuenta la extensión y el tipo de lenguaje usado en el concepto de la referencia el cual es dirigido al cuerpo médico:

Precauciones y Advertencias

1. Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
2. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocárdico (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetil salicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenac, naproxeno, nimesulide, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.
3. Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de aines
4. Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

5. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución

6. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales.

Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido acetil salicílico o a otros AINE tiene mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno.

En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos.

7. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman de ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo.

8. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

9. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños.

10. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día)

11. Se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestre de embarazo o en la lactancia. El ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

12. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

13. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Adicionalmente, la Sala ratifica que las contraindicaciones son las que se encuentran en el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.16.9.

3.13. INSERTO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/ BIOTECNOLÓGICOS

3.13.1. VERORAB

Expediente : 34332
 Radicado : 2016106314/2017012811
 Fecha : 02/02/2017
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0.5 mL contiene virus contra la rabia (cepa wistar rabies PM/WI 38 1503-3M) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona > 2.5 UI.

Forma Farmacéutica: Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Indicada para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición, como primovacunación o como refuerzo.

Contraindicaciones: Pre-exposición: Contraindicaciones habituales de cualquier vacunación: la vacunación debe diferirse en caso de fiebre o enfermedad aguda.

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a uno de los excipientes, a la polimixina b, a la estreptomina o a la neomicina.

En todos los casos, debe valorarse la relación riesgo-beneficio. Post-exposición: debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica, no existe ninguna contraindicación de la vacunación post-exposición.

Precauciones:

Son necesarios controles serológicos regulares. Estos controles serológicos se realizan mediante la verificación de la neutralización completa de un virus de prueba por el método RFFIT (prueba rápida de inhibición de foco fluorescente). Esta prueba debe efectuarse cada 6 meses en personas expuestas a un riesgo permanente, y cada 2 ó 3 años después de cada refuerzo en sujetos sometidos a una exposición discontinua. Si el índice de anticuerpos está por debajo de un título considerado como protector, 0,5ui/ml (RFFIT), debe administrarse una inyección de refuerzo.

Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico de sus índices de anticuerpos entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el índice de anticuerpos está por debajo del título considerado como protector, 0,5ui/ml (RFFIT), debe administrarse una inyección suplementaria.

Advertencias:

al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado para hacer frente a una posible reacción anafiláctica inmediata después de la inyección de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina b, la estreptomina o la neomicina. No debe inyectarse en la región del glúteo ya que se han observado los títulos de anticuerpos neutralizantes más débiles en esta región.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2016014722 del 09 de diciembre de 2016, en el sentido de allegar el inserto y la información para prescribir versión Febrero 2016 y el resumen de las características del producto versión 25/08/2015 ajustando las contraindicaciones y reacciones adversas al registro sanitario.

Posibles Reacciones Adversas: Al igual que todos los medicamentos, Verorab puede tener efectos adversos. Reacción alérgica cutánea como erupción (rash) acompañada de picores (urticaria, prurito), hinchazón (edema). Reacción alérgica con daño respiratorio (disnea, Angiodema). Reacción anafiláctica, reacción de tipo enfermedad sérica. Dolores de cabeza (cefalea), vértigos, somnolencia. Dolores abdominales, náuseas, diarreas, vómitos. Dolores musculares (mialgia), dolores articulares (artralgia). En el lugar de la inyección: Dolor, eritema (enrojecimiento) e induración, hematoma, hinchazón (edema) y picores (prurito). Fiebre (hipertermia), escalofríos, malestar,

síndrome pseudogripal. Convulsiones, encefalopatías. Fatiga (astenia). En los bebés nacidos muy prematuramente (en la semana 28 del embarazo, o antes), pueden ocurrir pausas respiratorias durante los 2 o 3 días siguientes a la vacunación.

Se adiciona en Vacunación post-exposición:
Protocolo Zagreb

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

-Inserto, información para prescribir versión Febrero 2016 y el resumen de las características del producto versión 25/08/2015

Posibles Reacciones Adversas: Al igual que todos los medicamentos, Verorab puede tener efectos adversos. Reacción alérgica cutánea como erupción (rash) acompañada de picores (urticaria, prurito), hinchazón (edema). Reacción alérgica con daño respiratorio (disnea, Angiodema). Reacción anafiláctica, reacción de tipo enfermedad sérica. Dolores de cabeza (cefalea), vértigos, somnolencia. Dolores abdominales, náuseas, diarreas, vómitos. Dolores musculares (mialgia), dolores articulares (artralgia). En el lugar de la inyección: Dolor, eritema (enrojecimiento) e induración, hematoma, hinchazón (edema) y picores (prurito). Fiebre (hipertermia), escalofríos, malestar, síndrome pseudogripal. Convulsiones, encefalopatías. Fatiga (astenia). En los bebés nacidos muy prematuramente (en la semana 28 del embarazo, o antes), pueden ocurrir pausas respiratorias durante los 2 o 3 días siguientes a la vacunación.

Se adiciona en Vacunación post-exposición:
Protocolo Zagreb

3.13.2. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000UI/mL

Expediente : 19968466 / 20047839
Radicado : 2017018064 / 2017018061
Fecha : 13/02/2017
Fecha CR : 22/03/2017
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición:

- Cada vial por 1mL contiene 4000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante Tipo Alfa

- Cada vial por 1mL contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante Tipo Alfa

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de estados originados en la deficiencia relativa o absoluta de eritropoyetina sérica tales como: tratamiento de la anemia asociada con falla renal crónica, en pacientes pediátricos y adultos en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Tratamiento de anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, con insuficiencia renal en pacientes adultos todavía no sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia y reducción de la transfusión en pacientes adultos con cáncer (que tengan neoplasias no mieloides) recibiendo o no recibiendo quimioterapia. tratamiento de la anemia en pacientes adultos HIV infectados sintomáticos, tratados con AZT y que tienen niveles endógenos de eritropoyetina ≤ 500 mu/ml. para facilitar la extracción sanguínea autóloga dentro de un programa de donación previa y para disminuir el riesgo de transfusiones de sangre alógena en pacientes con valores de hematocrito de 33-39%, a quienes se les ha programado una cirugía mayor y se espera requieran más sangre de la que pueda ser obtenida por técnicas de extracción autóloga en ausencia de epoetin alfa. En pacientes adultos que padecen de anemia leve o moderada (hemoglobina >10 y ≤ 13 g/dl, $6.2 - 8.1$ mmol/l, sin deficiencia de hierro), a quienes se les ha programado una cirugía, con una expectativa de pérdida de sangre moderada (2-4 unidades de bien 900 a 1800ml), para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alógena y facilitar la recuperación eritropoyética.

Contraindicaciones:

- Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina.
- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se deberán observar en pacientes que están suplementados con eprex.
- El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular.
- Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el Inserto versión 01 Febrero 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar de indicaciones profilaxis y tratamiento de la anemia de la prematuridad y toda la información que haga referencia a estas indicaciones en los otros ítem

Adicionalmente, recomienda que la Posología para los productos de la referencia, debe quedar así:

Dosificación y Grupo Etario: Las dosis de Eritropoyetina a administrar, deberán ser las más bajas para reducir el número de transfusiones en los pacientes tratados.

Pacientes con insuficiencia renal crónica.

Dosis inicial: 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana (adultos); 50 UI/kg 3 veces a la semana (niños en diálisis), vía intravenosa (IV) ó subcutánea (SC). Es preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea para al resto de los pacientes (diálisis peritoneal o pacientes adultos en pre-diálisis).

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales.

Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente. El promedio de dosis de mantenimiento puede ser de 60 U/kg, para pacientes en diálisis tres veces por semana.

Interrupción del tratamiento: aumento de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 11 g/dL.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: bisemanal, por vía intravenosa.

Respuesta disminuida o retardada: analizar el nivel de reserva de hierro u otra posible etiología de la anemia.

Eritropoyetina puede ser administrada por vía intravenosa o subcutánea. En pacientes en hemodiálisis puede ser administrada en bolo intravenoso. La administración puede ser independiente de la diálisis, pero puede ser administrada en la vena, al final del procedimiento de diálisis.

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina.

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 500 mU/ml no hay respuesta al tratamiento.

Dosis de inicio: Adultos: 100 UI/kg, tres veces por semana durante 8 semanas, si el nivel de Eritropoyetina endógena es menor que 500 mUI/ml y el de zidovudina menor que 4200 mg semana.

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36%.o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales. Incrementar en 50 o 100 UI tres veces por semana sólo hasta 300 UI/kg, dosis mayores no son recomendadas y evaluar respuesta entre las 4 y 8 semanas.

Dosis de mantenimiento: después de alcanzar el nivel requerido se debe mantener de acuerdo a los factores del tratamiento con zidovudina y las infecciones intercurrentes.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: A baja dosis, por vía oral.

Tratamiento en pacientes con cáncer en régimen de quimioterapia

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena, porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 200 mU/ml no hay respuesta al Tratamiento.

Dosis inicial: Adultos: 150 UI/kg/dosis 3 veces a la semana o 40 000 UI semanal, vía intravenosa ó subcutánea hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas). Pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eritropoyetina en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia.

Incrementar dosis: escalado de dosis a 20 000 UI/dosis (300 UI/kg/dosis), 3 veces a la semana, hasta completar las 8 semanas. Sólo si no existe un incremento mínimo hasta 10 g/L en relación al valor de hemoglobina inicial.

Interrupción del tratamiento: hemoglobina > 12 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento. Si hemoglobina < 8 g/dL se deberá administrar transfusión.

Recomendación de suplemento de hierro concomitante con Eritropoyetina: bisemanal, por vía oral.

Tratamiento de pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga

Los pacientes adultos con anemia leve (hematocrito de 33 a 39%) que necesiten un predepósito mayor a 4 unidades de sangre se deben tratar con Eritropoyetina 600 UI/kg por vía intravenosa, 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Eritropoyetina se debe administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre.

Tratamiento de pacientes adultos con anemia leve a moderada programados para cirugía mayor ortopédica electiva

La dosis recomendada en adultos es de Eritropoyetina 600 UI/kg administrado por vía subcutánea semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía.

Si por necesidades médicas, el tiempo previsto antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se debe administrar 300 UI/kg de Eritropoyetina por vía subcutánea diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores.

Si el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl, o superior, durante el periodo preoperatorio se debe interrumpir la administración de Eritropoyetina y no se deben administrar las dosis posteriores.

3.13.3. XULTOPHY® SOLUCION PARA INYECCIÓN PENDIENTE

Expediente : 20090556
 Radicado : 2016042469
 Fecha : 04/04/2016
 Fecha C.R. : 07/02/2017

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1mL de solución contiene 100 Unidades de Insulina Degludec y 3.6mg de Liraglutide.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- no se debe utilizar xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- hipoglucemia: se puede presentar hipoglucemia si la dosis de xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroideas pueden requerir cambios en la dosis de xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.
- Hiperglucemia: una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperglucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. en caso de la interrupción de xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiperglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead,

enrojecimiento de la piel, resequedad en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

- Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales: se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.
- Trastorno ocular: La intensificación de la terapia con insulina, un componente de xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.
- Formación de anticuerpos: La administración de xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de xultophy® para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con xultophy®. la formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de xultophy®.
- Pancreatitis aguda: el uso de agonistas del receptor de glp-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. para liraglutida, un componente de xultophy®, se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. en caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender xultophy®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar xultophy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.
- Eventos tiroideos adversos: se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los

estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, xultophy® debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

- Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética: no existe experiencia con Xultophy® en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto no se recomienda xultophy® en estos pacientes.
- Deshidratación: se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®. Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.
- Prevención de los errores de medicación: se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes
- Poblaciones no estudiadas: no se ha estudiado la transferencia a xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades. no se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de glp-1 receptor. no se ha estudiado xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (dpp-4), glinidas o insulina prandial. existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la asociación cardíaca de new york (nyha); por lo tanto xultophy® debe ser utilizado con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV de la nyha y por lo tanto xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

El Interesado solicita se conceptúe sobre el inserto Versión basado en STF Q 2 2015 _8-9553-00-010-1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar el ítem de precauciones y advertencias, quedando así:

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar Xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia:

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de Xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperoglucemia:

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperoglucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. En caso de la interrupción de Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiperoglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiperoglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead, enrojecimiento de la piel, resequead en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperoglucemia severa. Los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy[®], con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos:

La administración de Xultophy[®] puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de Xultophy[®] para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con Xultophy[®]. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy[®].

Pancreatitis aguda:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Para liraglutida, un componente de Xultophy[®], se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender Xultophy[®]; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Xultophy[®]. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy[®], en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, Xultophy[®] debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética:

No existe experiencia con Xultophy[®] en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto no se recomienda Xultophy[®] en estos pacientes.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy[®]. Los pacientes tratados con Xultophy[®] deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación

en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de los errores de medicación:

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas:

No se ha estudiado la transferencia a Xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades.

No se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de GLP-1 receptor.

No se ha estudiado Xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), glinidas o insulina prandial.

Existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la Asociación Cardíaca de New York (NYHA); por lo tanto Xultophy® debe ser utilizado con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV de la NYHA y por lo tanto Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia clínica con el uso de Xultophy, insulina degludec o liraglutida en mujeres embarazadas. Se debe interrumpir el tratamiento con Xultophy en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado diferencia alguna entre la insulina degludec y la insulina humana por lo que respecta a la embriotoxicidad y la teratogenicidad. Los estudios en animales con liraglutida han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lactancia

No hay experiencia clínica con el uso de Xultophy durante la lactancia. Se desconoce si la insulina degludec o liraglutida se excretan en la leche materna. Dada la falta de experiencia, no se debe usar Xultophy durante el periodo de lactancia. En ratas, la insulina degludec se excretó en la leche; la concentración en leche fue inferior a la concentración en plasma. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios no clínicos con liraglutida han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay experiencia clínica con Xultophy en relación con la fertilidad. Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad. Los estudios en animales con liraglutida no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos se puede ver afectada por una hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (por ejemplo, conducir o utilizar máquinas).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar la Posología y Grupo etario a la aprobada mediante concepto emitido en el Acta No. 25 de 2015 numeral 3.8.1., en lo que se refiere al ítem de Poblaciones especiales, y ajustar las Advertencias y precauciones, a las aprobadas en la presente Acta, en el sentido de reemplazar la palabra "pioglitazona" por "tiazolidinedionas", como se encuentra aprobado.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.13.4. DYNASTAT® 40mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20076236
 Radicado : 2017012187
 Fecha : 30/01/2017
 Fecha C.R. : 02/03/2017
 Interesado : Scandinavia Pharma

Composición: Cada vial contiene 40.0mg Parecoxib sódico equivalente a 42.36mg de Parecoxib base.

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Parecoxib está indicado en el manejo a corto plazo del dolor agudo posoperatorio en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Parecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto.
- pacientes con reacciones alérgicas asulfonamidas, ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroides aines), incluidos los coxibs.
- Parecoxib se contraindica después de cirugía de injerto de bypass coronario. insuficiencia hepática severa. broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angio neurótico.
- Úlcera péptica, sangrado gastro intestinal, antecedentes de enfermedad ácido péptica. disfunción ventricular izquierda, hipertensión insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. enfermedad cerebrovascular. advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30ml/min). insuficiencia hepática moderada. hiperlipidemia. diabetes. fumadores. enfermedad arterial periférica. iniciar el tratamiento con la dosis más baja. la duración máxima del tratamiento debe ser 7 días.
- El uso concomitante con ácido acetil salicílico incrementa el riesgo de úlcera gastro intestinal y sus complicaciones. interrumpir el tratamiento ante la aparición de salpullido, lesiones mucosas o signos de hipersensibilidad. evitar la utilización concomitante con otros aines no específicos. no utilizar vías de administración diferentes a la IM o IV

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el inserto versión 314921/02-210416—315921/02-210416.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las siguientes contraindicaciones así:

Nuevas Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al parecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto.
Pacientes con reacciones alérgicas asulfonamidas, ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroides AINEs), incluidos los COXIBs.
Cirugía de injerto de bypass coronario.
Insuficiencia hepática severa.**

**Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angio neurótico.
Úlcerapéptica, sangrado gastro intestinal, antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión insuficiencia cardiaca**

congestiva severa y enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica. Enfermedad cerebrovascular. Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Adicionalmente considera que el interesado debe ajustarse a las contraindicaciones conceptuadas anteriormente tanto en el inserto como en registro sanitario.

3.13.5. LAFIGIN DT 25 mg TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20016324
 Radicado : 2016144048/2016055448
 Fecha : 12/10/2016
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada Tableta dispersable contiene 25mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta Dispersable

Indicaciones:

Epilepsia adultos (mayores de 12 años de edad) está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Niños (2 a 12 años de edad) está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (fae) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lafigin. Trastorno bipolar adultos (18 años de edad y mayores) , está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo y lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

Advertencias: Este producto debe ser discontinuado al primer signo de erupción cutánea a menos que la erupción cutánea este claramente no relacionada con la administración. Se ha demostrado un aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a

largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016010136 emitido el 26 de septiembre de 2016, en el sentido de allegar el esquema posológico guía en el inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado 2016144048.

**3.13.6. SIVEXTRO® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg
SIVEXTRO® POLVO LIOFILIZADO ESTERIL PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 200 mg**

Expediente : 20073338 / 20088491
Radicado : 2017017274 / 2017017266
Fecha : 10/02/2017
Fecha C.R. : 03/03/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene fosfato de Tedizolid 200 mg
- Cada vial contiene 210 mg fosfato de Tedizolid de polvo para reconstituir a 4 mL de solución inyectable

Forma Farmacéutica: Comprimido recubierto / Polvo para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Alternativo en Infecciones Bacterianas Agudas complicadas de la piel y tejidos blandos causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos grampositivos: Staphylococcus aureus (que incluyen cepas resistentes a la meticilina [MRSA] y susceptibles a la meticilina [MSSA], y casos con bacteriemia concurrente), Grupo de Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus (que incluye Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius y Streptococcus constellatus), y Enterococcus faecalis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Precauciones y advertencias: Diarrea Relacionada con Clostridium difficile. Se informó sobre diarrea relacionada con Clostridium difficile (DRCD) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos incluyendo Sivextro®. La DRCD podría presentar una variación de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y podría provocar el exceso de crecimiento de C. difficile. C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DRCD. Las cepas de C. difficile productoras de hipertoxina causan un aumento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y podrían requerir colectomía. La DRCD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea intensa después del uso de antibióticos.

Es necesario un historial médico meticuloso, puesto que se informó que la DRCD se presenta durante los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si existe sospecha o se confirma la presencia de DRCD, deben suspenderse los antibacterianos no dirigidos contra C. difficile si es posible. La administración adecuada de líquidos y electrolitos, el aporte complementario de proteínas, el tratamiento antibiótico de C. difficile, así como la evaluación quirúrgica deben establecerse según las indicaciones clínicas.

Desarrollo de las Bacterias Resistentes al Fármaco:

Es poco probable que la prescripción de Sivextro® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o con fuerte sospecha de la misma proporcione beneficios al paciente; además aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al fármaco.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre el inserto Información Para Prescribir versión 4 / 28-Oct-2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en el registro sanitario y mediante Acta No. 13 de 2014 numeral 3.12.2.

3.13.7. VALIXA® POLVO PARA SOLUCION ORAL 50 mg /ml VALIXA® TABLETAS LACADAS 450 mg

Expediente : 19996372 / 19927730
Radicado : 2016182496 / 2016182497
Fecha : 19/12/2016
Fecha C.R. : 08/03/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada 12g de polvo para reconstituir en 100mL contiene 5g de Clorhidrato de Valganciclovir, equivalente a 5.51g de Valganciclovir
- Cada Tableta Recubierta contiene 450mg de Clorhidrato de Valganciclovir, equivalente a 496.3mg de Valganciclovir

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a Solución Oral / Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
- Trasplante de órganos sólidos.
- Valixa® está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (tos).

Contraindicaciones:

Contraindicado a pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquier otro componente del producto. Puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre el aciclovir y valaciclovir. Debe considerarse potencialmente teratógeno y cancerígeno. Es probable que inhiba transitoria o permanentemente la espermatogénea. Se han descrito leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión medular y anemia aplásica en los pacientes tratados con el fármaco. Se contraindica en embarazo, lactancia y en niños menores.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre el inserto Información Para Prescribir Versión CDS 8.0 Septiembre 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar sus contraindicaciones al siguiente texto:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a valganciclovir, ganciclovir o a alguno de los excipientes del producto. Debido a la semejanza en la estructura química de valganciclovir y de aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir.

Contraindicado durante la lactancia y embarazo.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar las Contraindicaciones, aprobadas en la presente Acta, así mismo en el ítem de “Infección Congénita por Citomegalovirus” se debe incluir la frase: “La seguridad y la eficacia del Valganciclovir en infección congénita o neonatal por Citomegalovirus no han sido establecidas”, e incluir “Ataxia” en el apartado de Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Así mismo, el interesado debe ajustar el inserto a lo previamente conceptualizado y allegarlo para su evaluación junto con el soporte de los cambios en los otros ítem.

3.13.8. CIPRO® XR 500 CIPRO® XR 1000

Expediente : 19936283/ 19940812
Radicado : 2017016233 / 2017016236
Fecha : 09/02/2017
Fecha C.R. : 09/03/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada Tableta de Liberación programada contiene 500mg de Hidrocloruro de Ciprofloxacino equivalentes a 334,80mg de Ciprofloxacino Betaína y equivalentes a 253mg de Ciprofloxacino base.
- Cada Tableta de Liberación programada contiene 366,70mg de Ciprofloxacino Clorhidrato USP de liberación inmediata y 41,7mg de Ciprofloxacino Betaína.

Forma Farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones: Indicado en infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive la pielonefritis aguda no complicada.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos.
- Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave.
- No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio.
- Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

Precauciones y advertencias:

- Los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales.
- Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón.
- En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de Aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre el inserto y la Información para prescribir versión 08 / 12-Jul-2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 08 / 12-Jul-2016 para los productos de la referencia.

**3.13.9. CIPRO® 100 SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
CIPRO® 200 SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
CIPRO® 400 SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 40500/40499/55598
Radicado : 2017016215/2017016218/2017016225
Fecha : 09/02/2017
Fecha C.R. : 09/03/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada frasco vial por 50mL contiene 100mg de Ciprofloxacino
- Cada frasco vial por 100mL contiene 200mg de Ciprofloxacino

- Cada frasco vial por 200mL contiene 400mg de Ciprofloxacino

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad.
- Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejido blando y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino, embarazo, lactancia y niños.
- Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales.
- Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre el inserto y la Información para prescribir versión 18 del 12 de julio de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 18 del 12 de julio de 2016 para los productos de la referencia.

3.13.10. CIPRO® 750mg COMPRIMIDOS CIPRO® 500mg COMPRIMIDOS

Expediente : 48831/ 30435
 Radicado : 2017016242/2017016246
 Fecha : 09/02/2017
 Fecha C.R. : 10/03/2017
 Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 750mg de Ciprofloxacino Clorhidrato Monohidrato equivalente a 874,5mg de Ciprofloxacino Base.

- Cada Tableta recubierta contiene 500mg de Ciprofloxacino Clorhidrato Monohidrato Equivalente a Ciprofloxacino Base Anhidra

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad.
- Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al Ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejido blando y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Ciprofloxacino, embarazo, lactancia y niños.
- Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales.
- Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre el inserto y la información para prescribir Versión 18 del 12 de Julio de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 18 del 12 de julio de 2016 para los productos de la referencia.

3.13.11. ORTHO NOVUM® 1/35 TABLETAS

Expediente : 23467
 Radicado : 2016178069
 Fecha : 12/12/2016
 Fecha C.R. : 17/02/2017
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene: 1mg de Noretindrona y 35mcg Etinilestradiol:

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Administrarse con precaución en pacientes con asma, hipertensión, epilepsia, migraña, enfermedad cardíaca o renal. Embarazo, tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, ictericia colestásica, sangrado urogenital no diagnosticado, lesión hepática severa. Enfermedad cerebrovascular, antecedentes de carcinoma de seno.

El interesado solicita se conceptúe la información para prescribir versión septiembre 20 de 2016 allegado bajo el radicado 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 incluir en las contraindicaciones del registro sanitario y del inserto lo relacionado con “Cirugía mayor con inmovilización prolongada”.

3.13.12. PLAMUNE SOLUCIÓN

Expediente : 20109812
 Radicado : 2016067794
 Fecha : 20/05/2016
 Fecha C.R. : 19/01/2017
 Interesado : Cipla Limited

Composición: Cada mililitro de solución para nebulizar contiene 250mcg de Bromuro de Ipratropio.

Forma farmacéutica: Solución para Nebulización

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de broncoespasmo reversible asociado con enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (EPOC).

Indicado cuando se usa concomitantemente con agonistas beta 2 inhalados para el tratamiento de obstrucción reversible de las vías respiratorias como en asma aguda o crónica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados, o a cualquier otro componente del producto.
- Glaucoma
- Usar con precaución en pacientes con hipertrofia prostática

- No administrar concomitantemente con beta-adrenérgicos y preparaciones Xantinas
- Usar con precaución en pacientes con hipertensión, falla cardiaca o tirotoxicosis

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

1. El inserto con fecha de revisión: Diciembre de 2015 allegado por el interesado mediante escrito radicado 2016067794 de 20/05/2016, mediante el cual el interesado solicita concesión de registro sanitario nuevo para el producto de referencia.
2. La información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, posología) para los productos con Forma Farmacéutica: Solución para nebulización y Composición: 250 mcg/mL de Bromuro de Ipratropio, incluidos dentro de la Normas Farmacológicas en el numeral 16.6.0.0N10, tomando a consideración que actualmente no se cuenta con un concepto al respecto de parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en ningún acta para esta forma farmacéutica.

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 la siguiente:

Indicaciones:

Tratamiento del broncoespasmo asociado a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas en adultos y niños mayores de 12 años.

Bromuro de ipratropio puede ser administrado, junto con beta-adrenérgicos, en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas u obstrucción reversible de las vías aéreas, en aquellos casos en que la monoterapia con beta-adrenérgicos no proporcione una broncodilatación óptima.

Contraindicaciones:

Bromuro de ipratropio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Bromuro de ipratropio, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Bromuro de ipratropio provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Bromuro de ipratropio y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Bromuro de ipratropio debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de Bromuro de ipratropio.

Se debe evitar que la solución o el vapor entren en contacto con los ojos. Se recomienda administrar la solución para nebulización mediante una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, esta debe ajustarse en forma adecuada. Los pacientes que puedan tener predisposición a glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Efectos renales y urinarios

Bromuro de ipratropio debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Efectos locales

Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas.

Uso en la población especial

Embarazo: A pesar de que en los estudios preclínicos no se ha demostrado ningún riesgo, no se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Por ello, deben observarse las precauciones habituales en el uso de medicamentos en este período, especialmente durante los 3 primeros meses.

Lactancia: Se desconoce si bromuro de ipratropio se excreta o no en la leche materna pero es improbable que pueda ser ingerido por el lactante en cantidades significativas, especialmente porque el preparado se administra por vía inhalatoria. Sin embargo, se debe administrar con precaución a las mujeres en época de lactancia.

Fertilidad: No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para el bromuro de ipratropio.

Los estudios preclínicos realizados con bromuro de ipratropio no mostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se dispone de estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se advierte que pueden aparecer efectos adversos como mareos, dificultades en la acomodación visual, midriasis y visión borrosa durante el tratamiento con Bromuro de ipratropio. Por tanto, se recomienda precaución en la conducción y el uso de máquinas.

Posología:

La administración de la solución Bromuro de ipratropio se debe adaptar a las necesidades individuales de cada paciente; los pacientes deben estar bajo supervisión médica durante el tratamiento. Se aconseja no superar la dosis diaria recomendada tanto para el tratamiento agudo como el de mantenimiento.

Debe aconsejarse al paciente que consulte al médico siempre que no consiga una mejoría significativa o que su estado empeore, con el fin de determinar un nuevo programa terapéutico. Asimismo, el paciente deberá consultar al médico sin tardanza en caso de disnea aguda o de disnea (dificultad para respirar) que se agrave rápidamente.

Se recomienda la siguiente pauta de dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años

Tratamiento de mantenimiento

500 microgramos, 3-4 veces al día.

Ataques agudos

En aquellos casos, en que la monoterapia con beta-adrenérgicos, no proporcione una broncodilatación óptima, Bromuro de ipratropio puede ser administrado en asociación con un beta-adrenérgico inhalado, la dosis del cual será establecida por el médico.

La dosis de Bromuro de ipratropio, en este caso, es de 500 mcg; se pueden administrar dosis repetidas hasta la estabilización del paciente.

Por lo general, no debe rebasarse la dosis diaria recomendada durante el tratamiento. Las dosis diarias de más de 2 mg deben administrarse exclusivamente bajo supervisión médica.

Interacciones:

La administración concomitante crónica de Bromuro de ipratropio inhalado con otros fármacos anticolinérgicos no se ha estudiado. Por lo tanto, la administración concomitante crónica de Bromuro de ipratropio con otros fármacos anticolinérgicos no se recomienda.

Los beta-adrenérgicos y derivados de la xantina pueden potenciar el efecto broncodilatador. Bromuro de ipratropio puede acentuar los efectos anticolinérgicos de otros fármacos.

Bromuro de ipratropio se puede administrar conjuntamente con otros fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la obstrucción reversible de las vías respiratorias, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides y cromoglicato disódico, sin aparición de interacciones que hagan necesario un ajuste de dosis.

La administración simultánea de bromuro de ipratropio nebulizado y betamiméticos puede incrementar el riesgo de glaucoma agudo en pacientes con historial de glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Muchas de las reacciones adversas listadas a continuación son debidas a las propiedades anticolinérgicas de Bromuro de ipratropio. Al igual que con cualquier

tratamiento por inhalación, con el uso de Bromuro de ipratropio pueden aparecer síntomas de irritación local.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en los estudios clínicos fueron cefalea, tos, faringitis, sequedad de boca, trastornos de la motilidad gastrointestinal (incluyendo estreñimiento, diarrea y vómitos), náuseas y mareos.

Las reacciones adversas han sido clasificadas en apartados de frecuencias utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, <1/100); raras (> 1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

Tabla de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuentes: hipersensibilidad y reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza y mareo.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma, dolor ocular, halos visuales, hiperemia conjuntival y edema de córnea.

Raras: trastorno de la acomodación.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: palpitaciones y taquicardia supraventricular.

Raras: fibrilación auricular y aumento de la frecuencia cardíaca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: irritación de garganta, tos.

Raras: broncoespasmo, broncoespasmo paradójico, laringoespasmo, edema faríngeo y sequedad de la garganta.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca, náuseas y trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Poco frecuentes: diarrea, estreñimiento, vómitos, estomatitis y edema bucal.

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes: erupción, prurito y angioedema.

Raras: urticaria.

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: retención urinaria.

Además, en raras ocasiones también se han observado: temblores, sabor metálico o desagradable, congestión nasal, insomnio, cansancio o debilidad no habitual e hipotensión

Adicionalmente, se considera que el interesado debe ajustar el inserto a la información aprobada en la presente Acta.

3.13.13. DIPHERELINE 3.75mg

Expediente : 19931457
 Radicado : 2016161836
 Fecha : 15/11/2016
 Fecha C.R. : 31/01/2017
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 3.75mg de Triptorelina acetato equivalente Triptorelina base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento del cancer de próstata, endometriosis y mioma uterino.
 Pubertad precoz

Contraindicaciones: Obstrucción Uretral y Metástasis Espinal

El Interesado solicita se conceptúe el inserto Versión 02 allegado bajo el radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar su información farmacológica a la siguiente:

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad conocida a la triptorelina, o a cualquiera de los excipientes.**
- **Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o cualquier otro análogo de GnRH.**
- **Embarazo.**
- **Lactancia.**

Advertencias y precauciones:

General:

El uso de agonistas de la GnRH puede causar una disminución de la densidad mineral ósea. En el hombre, los datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un agonista de la GnRH puede reducir la pérdida mineral ósea.

Se recomienda una especial precaución en pacientes con otros factores de riesgo para la osteoporosis (como abuso crónico del alcohol, tabaquismo, tratamiento de larga duración con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea, como antiepilépticos o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis, malnutrición).

Rara vez, el tratamiento con agonistas de la GnRH puede revelar la presencia de un adenoma hipofisario de células gonadotróficas desconocido hasta ese momento. Estos pacientes pueden presentar una apoplejía hipofisaria caracterizada por un cuadro súbito de cefalea, vómitos, alteraciones visuales y oftalmoplejía.

En pacientes tratados con agonistas de la GnRH, como la triptorelina, hay un riesgo aumentado de aparición de casos de depresión (que pueden ser graves). Si aparecen síntomas, los pacientes deben ser informados y tratados adecuadamente.

Se han notificado cambios de humor. Los pacientes con depresión conocida deben mantenerse bajo una estrecha vigilancia durante el tratamiento.

En el hombre:

Inicialmente, la triptorelina, al igual que otros agonistas de la GnRH, provocan un aumento transitorio de los niveles de testosterona sérica. En consecuencia, pueden darse algunos casos aislados de empeoramiento transitorio de los signos y síntomas de cáncer de próstata durante las primeras semanas de tratamiento. Durante la fase inicial de tratamiento, debe considerarse la administración adicional de un antiandrógeno adecuado o un antagonista de la GnRH para contrarrestar el aumento inicial de la concentración de testosterona sérica y el empeoramiento de los síntomas clínicos.

Un pequeño número de pacientes puede experimentar un empeoramiento temporal de los signos y síntomas de su cáncer de próstata (exacerbación tumoral) y temporalmente incrementarse el dolor asociado al cáncer (dolor metastático), que se pueden controlar con un tratamiento sintomático.

Al igual que con otros agonistas de la GnRH, se han dado casos aislados de compresión de la médula espinal u obstrucción de la uretra. Si se produce compresión de la médula espinal o insuficiencia renal, debe administrarse el tratamiento habitual para esas complicaciones y, en casos extremos, considerarse una orquiectomía inmediata (castración quirúrgica). Se recomienda una estrecha vigilancia durante las primeras semanas de tratamiento, especialmente en pacientes con riesgo de compresión de la médula espinal por metástasis vertebrales y en pacientes con obstrucción del tracto urinario. .

Después de la castración quirúrgica, la triptorelina no consigue ninguna reducción adicional de los niveles de testosterona sérica.

El tratamiento con deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5) el médico deberá evaluar la relación beneficio riesgo incluyendo el potencial de Torsade de pointes antes de iniciar el tratamiento con acetato de triptorelina.

Además, los datos epidemiológicos indican que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (como intolerancia a la glucosa) o un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular durante el tratamiento de deprivación androgénica. Sin embargo, los datos prospectivos no han confirmado la relación entre el tratamiento con análogos de la GnRH y el aumento de la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con un alto riesgo de enfermedades metabólicas o cardiovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento y someterse a los controles oportunos durante el tratamiento de deprivación androgénica.

La administración de triptorelina en dosis terapéuticas da lugar a la supresión del eje hipofiso-gonadal. El funcionamiento normal suele restablecerse al suspender el tratamiento. Las pruebas diagnósticas de la función hipofiso-gonadal realizadas durante el tratamiento y una vez finalizado el mismo con análogos de la GnRH pueden, por tanto, ser equívocas.

En la Mujer:

Acetato de triptorelina sólo debe ser prescrito una vez efectuado un diagnóstico detallado (por ej. laparoscopia.)

Debe confirmarse que la paciente no esté embarazada antes de prescribir triptorelina.

Como la menstruación se retira durante el tratamiento con Acetato de triptorelina, se debe indicar a la paciente que informe a su médico si sigue menstruando con regularidad.

Pérdida de densidad mineral ósea.

El uso de agonistas de la GnRH suele causar una reducción media del 1% de la densidad mineral ósea mensualmente durante un período de seis meses de tratamiento. Cada 10% de pérdida de densidad mineral ósea multiplica por dos o tres veces el riesgo de fractura. Por este motivo, el tratamiento sin medidas terapéuticas auxiliares no debe exceder más de 6 meses. Una vez retirado el tratamiento, la pérdida ósea suele revertir en el plazo de 6 a 9 meses.

En la mayoría de las mujeres, los datos actualmente disponibles sugieren una recuperación de la densidad mineral ósea tras la finalización del tratamiento.

No hay datos específicos disponibles sobre pacientes con osteoporosis confirmada o con factores de riesgo para la osteoporosis (como abuso crónico de alcohol, tabaquismo, tratamiento de larga duración con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea, como antiepilépticos o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis o malnutrición, p. ej., en casos de anorexia nerviosa). La pérdida de densidad mineral ósea es probablemente más perjudicial en estas pacientes, por lo que el tratamiento con triptorelina debe considerarse en cada caso y solo debe iniciarse únicamente si los beneficios son mayores que los riesgos tras una cuidadosa evaluación. Deben considerarse además otras medidas adicionales para contrarrestar la pérdida de densidad mineral ósea.

Miomas uterinos y endometriosis:

No es normal la aparición de una metrorragia durante el curso del tratamiento (a excepción del primer mes), por lo cual deberá verificarse el nivel de estrógeno plasmático. Este nivel debe ser inferior a 50 pg/ml, deben verificarse posibles lesiones orgánicas asociadas. Finalizado el tratamiento, la función ovárica se recupera, por ejemplo: la menstruación se restablecerá después de 7-12 semanas de la inyección final.

Deben utilizarse medidas contraceptivas no hormonales durante el mes inicial del tratamiento ya que puede provocarse la ovulación mediante la liberación inicial de gonadotropinas. Deberán utilizarse, además, desde 4 semanas después de la última inyección hasta que la menstruación se restablezca o hasta que se haya establecido otro método anticonceptivo.

El tamaño del útero y de los miomas debe verificarse regularmente durante el tratamiento, por ejemplo mediante ecografía. En casos aislados una reducción rápida, desproporcionada, del tamaño del útero en comparación con la reducción del tejido del mioma ha provocado hemorragias y sepsis.

Se han notificado algunos casos de hemorragia en pacientes con miomas submucosos después del tratamiento con análogos de la GnRH. Normalmente, la hemorragia se produce entre 6 y 10 semanas tras el inicio del tratamiento.

En Niños:

La edad cronológica al inicio del tratamiento debe ser inferior a 9 años en niñas e inferior a 10 años en niños.

En niñas, la estimulación inicial de los ovarios al inicio del tratamiento, seguida del descenso de los estrógenos inducido por el tratamiento, puede ocasionar, en el primer mes, sangrado vaginal de intensidad leve o moderada.

Una vez finalizado el tratamiento se producirá el desarrollo de las características de la pubertad. La información respecto a la fertilidad futura es limitada. En la mayoría de las niñas, la menstruación tendrá lugar transcurrido un año desde la finalización del tratamiento, la cual en la mayoría de los casos será regular.

La densidad mineral ósea puede disminuir durante el tratamiento con análogos de la GnRH para la pubertad precoz central. No obstante, tras finalizar del tratamiento se mantiene la adquisición posterior de masa ósea y el pico de masa ósea que se alcanza en la adolescencia tardía no parece verse afectado por el tratamiento.

Tras la retirada del tratamiento con GnRH puede observarse desplazamiento epifisiario de la cabeza femoral. La teoría sugerida es que las concentraciones bajas de estrógenos durante el tratamiento con agonistas GnRH debilitan la lámina epifisaria. El incremento en la velocidad de crecimiento tras la retirada del tratamiento ocasionaría una reducción de la fuerza necesaria para el desplazamiento de la epífisis.

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos deben ser seguidos con una cuidadosa valoración individual de los riesgos y los beneficios.

Debe ser excluida la pubertad pseudo-precoz (tumores gonadales o adrenales o hiperplasia) y pubertad precoz independiente de la gonadotropina (toxicosis testicular, hiperplasia familiar de las células de Leydig).

Se han comunicado reacciones alérgicas y anafilácticas en adultos y en niños. Tanto reacciones en el lugar de inyección como síntomas sistémicos. No se ha podido esclarecer su patogenia. Se ha observado una tasa elevada de casos informados.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Antes del tratamiento se debe realizar un meticuloso examen a las mujeres en edad fértil para descartar un posible embarazo. Las mujeres fértiles, deben utilizar

métodos contraceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento hasta que se reanude la menstruación.

Embarazo

Los datos limitados sobre la utilización de triptorelina durante el embarazo no indican un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, los estudios de seguimiento de desarrollo embrionario a largo plazo son muy limitados. Los datos obtenidos en animales de experimentación no indican la presencia de daños directos o indirectos en relación con el embarazo o desarrollo postnatal, aunque existen indicios de toxicidad fetal y retraso del parto. El Acetato de triptorelina no debe ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la triptorelina se excreta por la leche materna humana. Debido a las posibles reacciones adversas de la triptorelina en el lactante, se debe discontinuar la lactancia materna antes y durante su administración.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada si el paciente experimenta mareo, somnolencia y alteraciones visuales como posibles efectos adversos del tratamiento o como resultado de la enfermedad subyacente.

Posología

El producto debe solo utilizarse bajo la supervisión de un especialista que disponga de los recursos apropiados para una monitorización regular de la respuesta.

El tratamiento de niños con triptorelina debe ser administrado bajo la supervisión general de un endocrino pediátrico o de un pediatra o endocrino con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

Una vez reconstituida la suspensión, proceder a la inyección inmediata.

Dosificación y forma de administración

La dosis de una jeringa, equivalente a 3,75 mg de triptorelina, se inyecta cada 28 días por inyección intramuscular profunda. Debe variarse cada vez el lugar de inyección.

En el Hombre:

Una inyección con una jeringa cada cuatro semanas, equivalente a 3,75 mg de triptorelina. Con el fin de que la supresión de los niveles de testosterona sea continua, es importante que la administración se efectúe estrictamente cada 4 semanas.

En la Mujer:

- Miomas uterinos y endometriosis:

Una inyección con una jeringa cada 4 semanas, equivalente a 3,75 mg de triptorelina.

El tratamiento debe iniciarse dentro de los cinco primeros días del ciclo.

En Niños:

La dosificación al comienzo del tratamiento debe basarse en el peso corporal, se deberá inyectar una inyección de triptorelina en los días 0, 14, y 28. Posteriormente una inyección cada 4 semanas. Si el efecto se considera insuficiente, las inyecciones se pueden administrar cada tres semanas.

La dosificación debe basarse en el peso corporal de acuerdo con la tabla.

Peso corporal	Dosificación
< 20 kg	1,875 mg (media dosis)
20-30 kg	2,5 mg (2/3 dosis)
> 30 kg	3,75 mg (dosis completa)

Aviso a los grupos específicos de pacientes:

- No es necesario ajustar la dosis en ancianos.
- De acuerdo con los datos actuales, no es necesaria la reducción o extensión de los intervalos de dosificación para aquellos pacientes que presentan la función renal alterada.

Duración de la administración

- Carcinoma de próstata:

El tratamiento con Acetato de triptorelina es considerado habitualmente como tratamiento de larga duración.

- Miomas uterinos y endometriosis:

La duración del tratamiento depende de la gravedad inicial de la endometriosis y de la evolución de los síntomas clínicos (funcionales y anatómicos) así como de la evolución del tamaño de los miomas uterinos, determinado por ecografía durante el tratamiento.

Generalmente, el resultado máximo alcanzable se obtiene tras tres o cuatro inyecciones.

El tratamiento no debe superar los 6 meses por su posible efecto sobre la masa ósea.

- Pubertad precoz central (PPC):

El tratamiento se debe suspender si se ha alcanzado la maduración ósea en niñas mayores de 12 años y en niños mayores de 13 años.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se recomienda precaución cuando la triptorelina se administre conjuntamente con medicamentos que afecten a la secreción hipofisaria de gonadotropinas y siempre habrá que vigilar el estado hormonal del paciente.

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar cuidadosamente el uso concomitante de acetato de triptorelina con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes como medicamentos antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), la metadona, la moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

No se han realizado estudios formales de la interacción con otros medicamentos. No se puede descartar la posibilidad de interacciones con medicamentos de uso habitual, como productos liberadores de histamina.

Reacciones Adversas:

A continuación se muestran las reacciones adversas reportadas entre los pacientes tratados con triptorelina durante el desarrollo de los ensayos clínicos y vigilancia post-comercialización. Como consecuencia de un descenso de los niveles de testosterona o de estrógenos, la mayoría de los pacientes son susceptibles de padecer reacciones adversas como sofocos, siendo los que se han comunicado de forma más frecuente (30% en hombres y 75-100% en mujeres). Adicionalmente, entre 30-40% de pacientes varones pueden sufrir impotencia y descenso de la libido, mientras que sangrado/manchado, sudoración, sequedad vaginal, y/o dispareunia, descenso de la libido, dolor de cabeza y cambios de humor son las reacciones adversas reportadas por más de un 10% de mujeres.

Debido a que normalmente se produce un aumento de los niveles de testosterona durante la primera semana de tratamiento, puede ocurrir una acentuación de los síntomas clínicos (es decir, obstrucción urinaria, dolor vertebral debido a metástasis, compresión de la médula espinal, fatiga muscular y edema linfático en las piernas.) En algunos casos la obstrucción del tracto urinario disminuye la función renal. Se ha observado compresión neurológica con astenia y parestesia en piernas.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar las indicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario, y ajustar las Contraindicaciones, advertencias y precauciones, la Posología y las Interacciones a las aprobadas en la presente Acta.

3.13.14. ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg TABLETAS

Expediente : 19936296
 Radicado : 2016162146
 Fecha : 16/11/2016
 Fecha C.R. : 07/02/2017
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A

Composición: Cada Tableta contiene 100mg de Acido Acetil Salicílico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiagregante Plaquetario.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Bronco-espasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angio-neurotico. reacciones alérgicas al acido acetilsalicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. disfunción hepática severa. discracias sanguíneas. embarazo. lactancia.
- Niños menores de doce años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. advertencias: insuficiencia renal grave (depuración de la creatinina < 30 ml/min). se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.
- Insuficiencia hepática moderada.
- Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

El Interesado solicita se conceptúe la Información Para Prescribir Versión Actualización según CCSI V 3.0 LRC 1 de Diciembre 2.015. + CCSI V 4.0 LRC 23 Junio 2016. Revisión Octubre 2016allegado bajo el radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar su infoamción farmacológica a la siguiente:

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.**
- **Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINEs.**

- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min).
- Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).
- Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.
- Lactancia.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Niños menores de 12 años **NO DEBEN** usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Advertencias y precauciones:

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria. Estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos y de malformaciones congénitas (incluyendo malformaciones cardíacas y gastrosquisis). Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Los salicilatos sólo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debería ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Está contraindicado su uso en el tercer trimestre del embarazo, ya que su administración en el tercer trimestre puede prolongar el parto y contribuir al sangrado maternal o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

Interacciones

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil: en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINEs incluyendo el ácido acetyl salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias

gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Metamizol: metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de ácido acetil salicílico para cardioprotección.

Acetazolamida: se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Levotiroxina: los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Vacuna de la varicela: se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

Tenofovir: la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta-bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón alfa: el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

Alcohol: El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfipirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico: la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar las Contraindicaciones, las Advertencias y precauciones, y las Interacciones a las aprobadas en la presente Acta en los documentos presentados.

3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.14.1. LANTADIN® 6 mg COMPRIMIDOS LANTADIN® 30 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19904239 / 19904238
 Radicado : 2016025984 / 2016025986/2017012503
 Fecha : 01/03/2017
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada comprimido contiene 6 mg de Deflazacort
- Cada comprimido contiene 30 mg de Deflazacort

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Terapia Corticosteroide Sistémica

Contraindicaciones:

- Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas.
- administrar con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterápicas

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012880 del 31 de Octubre de 2016 emitido mediante Acta No. 13 de 2016 numeral 3.14.6., en el sentido de allegar la información para prescribir Deflazacort según CCDS V5-LRC-15 de diciembre 2015. Revisada Diciembre 2016 en donde se incluye el ajuste de las contraindicaciones como lo solicita la sala en el acta de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al deflazacort o a cualquier componente de la formulación
- Uso concomitante de inmunizaciones virales vivas.
- Infecciones sistémicas sin tratamiento específico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2016, numeral 3.14.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir Deflazacort según CCDS V5-LRC-15 de diciembre 2015. Revisada Diciembre 2016 para los productos de la referencia.

**3.14.2. STILNOX® CR TABLETAS 6.25 mg
STILNOX® CR TABLETAS 12.5 mg
STILNOX® TABLETAS 10 mg**

Expediente : 19983381/19983380/52015
Radicado : 2016080840/2016080842/2016080844/2017007894
Fecha : 24/01/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

1. Stilnox® CR 6.25 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:
Capa 1: Zolpidem Tartrato 3,0 mg
Capa 2: Zolpidem Tartrato 3,25 mg.
Total 6,25 mg de Zolpidem Tartrato

2. Stilnox® CR 12.5 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:
Capa 1: Zolpidem Tartrato 6,0 mg

Capa 2: Zolpidem Tartrato 6,5 mg.
Total 12,5 mg de Zolpidem Tartrato

3. Stilnox® Tabletas 10 mg: Cada tableta cubierta con película contiene:
Zolpidem Tartrato 10,00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones:

Zolpidem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012972 del 02 de Noviembre de 2016, en el sentido de allegar la información para prescribir CCDS V11.1 LRC 24 Marzo 2016. Revisión Mayo 2016, ajustando las contraindicaciones al registro sanitario y adicionalmente para el Producto Stilnox® de 10mg se ajusta el número de registro sanitario en la información para prescribir.

Nuevas Contraindicaciones:

Zolpidem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa

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

-Información para prescribir CCDS V11.1 LRC 24 Marzo 2016. Revisión Mayo 2016

-Nuevas Contraindicaciones:

Zolpidem está contraindicado en pacientes con:

**Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
Insuficiencia hepática severa
Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa**

3.14.3. PIPORTIL® L-4 SOLUCION INYECTABLE 4mL PIPORTIL® L-4 SOLUCION INYECTABLE 1 mL

Expediente : 24246/47208
 Radicado : 2016185030/2016185035
 Fecha : 21/12/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada ampolla de 4 mL contiene: 0,1 g de Pipotiazina Palmitato
- Cada ampolla de 1 mL contiene: 25 mg de Pipotiazina Palmitato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Neuroléptico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las fenotiazinas.
- Depresión central o coma producido por depresores del sistema nervioso central.
- No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que produzcan leucopenia adminístrese con precaución a pacientes con afecciones cardiovasculares o hepáticas, feocromocitoma, taquicardia, insuficiencia cardiaca, epilepsia o parkinsonismo.

El interesado solicita a la sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre la Información para prescribir Piportil®- Pipotiazina Versión actualizada: CCSI V1 LRC 08- Septiembre 2016 Revisión Noviembre 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir Piportil®- Pipotiazina Versión actualizada: CCSI V1 LRC 08- Septiembre 2016 Revisión Noviembre 2016 para los productos de la referencia.

3.14.4. MEDROL® 4 mg TABLETAS

Expediente : 34501
 Radicado : 2016024576/2016162870
 Fecha : 16/11/2016
 Interesado : Pfizer S.A.

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de metilprednisolona

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia Corticosteroide

Contraindicaciones:

- Infecciones fungosas sistémicas.
- Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación.
- La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Nuevas advertencias y precauciones:

- Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas.
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos."

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2016008396 del 12 de agosto de 2016, en el sentido de allegar la Información Para Prescribir basada en CDS versión 12.0+13.0 de Enero 14 de 2016, ajustando la posología y grupo etario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 12.0+13.0 de Enero 14 de 2016 para el producto de la referencia

**3.14.5. TOPAMAC® 25 mg TABLETAS
TOPAMAC® 50 mg TABLETAS
TOPAMAC® 100 mg TABLETAS
TOPAMAC® SPRINKLE 15 mg
TOPAMAC® SPRINKLE 25 mg
TOPAMAC® SPRINKLE 50 mg**

Expediente : 225390 / 225392 / 213766 / 19926868 / 19926869 / 19926870
 Radicado : 2016119518/2016119521/2016119522/
 2016119524/2016119526/2016119528
 Fecha : 29/08/2016
 Fecha C.R. : 06/03/2017

Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de topiramato

Cada tableta contiene 50 mg de topiramato

Cada tableta contiene 100 mg de topiramato

Cada cápsula dura contiene 15 mg de topiramato

Cada cápsula dispersable contiene 25 mg de topiramato

Cada cápsula dispersable contiene 50 mg de topiramato

Forma farmacéutica: Tableta/ Cápsula dura

Indicaciones: Indicado como monoterapia en la terapia para adultos y niños (2 años en adelante) con crisis epilépticas parciales o en crisis tónico-clónicas generalizadas. También se recomienda en adultos y niños como tratamiento adyuvante en crisis asociada con el síndrome Lennox Gastaut. Profilaxis en el dolor de migraña

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia, daño renal, niños menores de 12 años. Debe ser retirado gradualmente para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos renales por lo que se recomienda adecuada hidratación para reducir este riesgo. Produce ideas de autolesión o suicidio.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la información para prescribir versión de Junio 6 de 2016, para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión de Junio 6 de 2016, para los productos de la referencia.

3.14.6. CEFALEXINA 500mg CÁPSULAS

Expediente : 19962841

Radicado : 2016061457

Fecha : 10/05/2016

Fecha C.R. : 06/03/2017

Interesado : Labinco S.A.S.

Composición: Cada Cápsula contiene 500mg de Cefalexina monohidrato equivalente a 536.4mg de Cefalexina Base.

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Cefalexina

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas y/o penicilinas. Adminístrese con precaución a pacientes con afección renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir Versión 01, Abril 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 01, Abril 2016, para el producto de la referencia.

Adicionalmente, se informa que en adelante la información farmacológica para el producto de la referencia debe ser así:

Contraindicaciones:

Contraindicada en caso de hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas.

Advertencias y precauciones:

Antes de empezar el tratamiento se debe tratar en lo posible, de determinar si el paciente ha experimentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad a cefalexina, cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Si se considera imprescindible administrar este fármaco en pacientes alérgicos a la penicilina, deberá hacerse con extrema precaución ya que se han documentado reacciones cruzadas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, entre los antibióticos beta-lactámicos.

También debe ser administra-do con cautela a cualquier paciente que haya mostrado alguna forma de alergia.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, se han descrito casos de colitis pseudomembranosa. Por tanto, es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollen una diarrea durante o después del tratamiento con antibióticos.

Al igual que con otros antibióticos, la utilización prolongada de cefalexina puede ocasionar una proliferación de microorganismos no sensibles. Es esencial la

vigilancia atenta del paciente. Si se produjera una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

Debe ser administrada con cautela a los pacientes con una marcada insuficiencia de la función renal; dichos pacientes deben ser observados de cerca y se deben efectuar pruebas analíticas, dado que la dosis apropiada puede ser menor que la dosis usual recomendada.

Embarazo

Los estudios realizados en animales de experimentación no han indicado efectos nocivos sobre el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados y perfectamente controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, cefalexina solamente se debe administrar durante el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia

Cefalexina se excreta en la leche humana. Tras la administración de una dosis de 500mg, el fármaco alcanzó un nivel máximo de 4 mcg/ml, disminuyendo a continuación de forma gradual, y habiendo desaparecido a las 8 horas de su administración. Se debe administrar con precaución a mujeres en periodo de lactancia (Ver apartado 5.2. Propiedades farmacocinéticas)

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia que afecte a la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria

Interacciones:

La administración concomitante con probenecid inhibe la excreción renal de cefalexina.

Pruebas Analíticas

Se han comunicado pruebas de Coombs positivas durante el tratamiento con cefalexina. La determinación de glucosa en orina puede dar un resultado falso positivo si se utilizan los métodos de la solución de Benedict o de Fehling o con las tabletas de sulfato de cobre.

En sujetos sanos a los que se les administraron dosis únicas de 500 mg de cefalexina y metformina, se observó un incremento medio de la C_{máx} y AUC de metformina en plasma, del orden del 34% y 24% respectivamente así como un descenso medio en el aclaramiento renal de metformina del 14%. No se dispone de información sobre la interacción entre cefalexina y metformina tras la administración de dosis múltiples.

Posología y forma de administración. 500 mg 3 a 4 veces al día, máximo 4 gr/día.

Paciente con falla renal (depuración de creatinina menor de 50 ml/min) la dosis es de 250 mg a 500 mg cada 12 horas.

Se administra por vial oral.

3.14.7. UNASYN INYECTABLE 1.5 g

Expediente : 27259
 Radicado : 2016110300
 Fecha : 11/08/2016
 Fecha RCR : 10/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada vial contiene Sulbactam sódico 0,5 g y ampicilina sódica 1 g.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa en los cuales la ampicilina es el fármaco de elección.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar la IPP basados en CDS versión 6.0 de Junio 27 de 2016 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la información farmacológica para el producto de la referencia, debe quedar así:

Indicaciones:

Unasyn está indicado para el tratamiento de infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa en los cuales la ampicilina es el fármaco de elección.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las penicilinas.

Advertencias y precauciones:

Advertencias

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes sometidos a tratamiento con penicilina. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en personas con antecedentes de hipersensibilidad a penicilina y / o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Se han notificado casos de personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones graves cuando se tratan con cefalosporinas. Antes de la terapia con una penicilina, debe hacerse una investigación cuidadosa de las reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Si se produce una reacción alérgica, se debe interrumpir la administración de Unasyn e instituir la terapia adecuada.

Hepatotoxicidad

La disfunción hepática, incluida la hepatitis y la ictericia colestásica, se ha asociado con el uso de Unasyn. La toxicidad hepática suele ser reversible; sin embargo, se han reportado muertes. La función hepática debe ser controlada a intervalos regulares en pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones adversas cutáneas graves

Unasyn puede causar reacciones cutáneas graves, tales como necrolisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea deben ser monitoreados de cerca y Unasyn suspendido si las lesiones progresan.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha reportado diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Unasyn, y puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon dando lugar al crecimiento excesivo de C. difficile. C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxina de C. difficile causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. CDAD debe ser considerado en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de drogas antibacterianas. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que CDAD se produce durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, puede ser necesario suspender el uso de antibacterianos en curso, no dirigido contra C. difficile. El manejo adecuado de fluidos y electrolitos, la suplementación

de proteínas, el tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica deben establecerse según se indique clínicamente.

Precauciones

General: Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina desarrollan una erupción cutánea. Por lo tanto, el antibiótico de clase ampicilina no debe administrarse a pacientes con mononucleosis.

En los pacientes tratados con Unasyn se debe tener en cuenta la posibilidad de superinfecciones con patógenos micóticos o bacterianos durante la terapia. Si se producen superinfecciones (generalmente relacionadas con *Pseudomonas* o *Candida*), se debe interrumpir el tratamiento y / o instituirse una terapia adecuada. Prescribir Unasyn en ausencia de infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada o de una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico.

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratones, ratas y conejos a dosis de hasta diez (10) veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a UNASYN. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de Parto y Parto

Los estudios en cobayas han demostrado que la administración intravenosa de ampicilina disminuyó el tono uterino, la frecuencia de las contracciones, la altura de las contracciones y la duración de las contracciones. Sin embargo, no se sabe si el uso de UNASYN en humanos durante el trabajo de parto o parto tiene efectos adversos inmediatos o retrasados en el feto, prolonga la duración del trabajo de parto o aumenta la probabilidad de que el parto con fórceps u otra intervención obstétrica o resucitación del recién nacido ser necesario.

Lactancia:

Concentraciones bajas de ampicilina y sulbactam se excretan en la leche; por lo tanto, se debe tener precaución cuando UNASYN se administra a una mujer en periodo de lactancia.

Posología:

El producto sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede administrar bien sea por vía intravenosa o intramuscular. Se puede emplear la siguiente dilución:

	Dosificación Total	Dosificación equivalente de Sulbactam -Ampicilina (g)	Envase	Volumen de Diluyente (mL)	Concentración Máxima Final (mg/mL)
1.	1,5	0,5 - 1,0	vial de 20 ml	3,2	125 - 250

Para su administración intravenosa, el producto sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se debe reconstituir con agua estéril para inyección o con cualquier solución compatible. (Véase, sección 6.6 Instrucción para su Uso). Para asegurar su completa disolución, se debe permitir la disipación de la espuma formada y realizar inspección visual. Las dosis se pueden administrar mediante inyección en bolo en mínimo 3 minutos, o se pueden usar diluciones mayores en infusión intravenosa durante 15 - 30 minutos.

El sulbactam sódico/ampicilina sódica parenteral de Pfizer también puede ser administrado a través de inyección intramuscular profunda; en caso de experimentar dolor, se puede usar para la reconstitución del polvo una solución estéril para inyección de clorhidrato de lidocaína anhidra al 0,5%.

Uso en Adultos

El rango de dosificación usual de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV varía entre 1,5 g - 12 g diarios en dosis divididas cada 6 - 8 horas hasta un máximo diario total de sulbactam de 4 g. Los pacientes con infecciones de menor severidad, se pueden tratar usando un régimen de administración cada 12 horas.

SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN

Leve
Moderada
Severa

DOSIS DIARIA de sulbactam

sódico/ampicilina sódica IM/IV (g)
1,5 - 3,0 (0,5 + 1 a 1 + 2)
hasta 6 (2 + 4)
hasta 12 (4 + 8)

Se puede indicar mayor o menor frecuencia en la dosificación dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la función renal del paciente. El tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después que se haya resuelto la fiebre u otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante 5 - 14 días, pero se puede extender, o se pueden administrar dosis adicionales de ampicilina, cuando la severidad de la enfermedad infecciosa lo amerite.

Cuando se traten pacientes con restricción de ingesta de sodio, se debe tener en cuenta que 1.500 mg de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV contienen aprox. 115 mg (5 mmol) de sodio.

Para profilaxis de infecciones quirúrgicas, se deberán administrar 1,5 – 3 g de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en el momento de la inducción de la anestesia, con lo cual se da un margen suficiente para lograr concentraciones séricas y tisulares eficaces durante el procedimiento quirúrgico. La s dosis se pueden repetir cada 6 - 8 horas, suspendiéndose su administración usualmente 24 horas después en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, a menos que esté indicado un curso terapéutico de la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV.

En el tratamiento de gonorrea que no ofrezca complicaciones, la combinación sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV se puede suministrar a manera de una dosis única de 1,5 g. Concomitantemente se deberá administrar 1,0 g de probenecid por vía oral con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

Uso en Niños, Lactantes y Recién Nacidos

La dosis de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV para la mayoría de las infecciones en niños, lactantes y recién nacidos es de 150 mg/kg/día (equivalente a 50 mg/kg/día de sulbactam y 100 mg/kg/día de ampicilina).

En niños, lactantes y recién nacidos, la dosificación usualmente se realiza cada 6 - 8 horas en concordancia con la práctica usual para la ampicilina.

En recién nacidos durante la primera semana de vida (especialmente, prematuros), la dosis recomendada es de 75 mg/kg/día (Correspondiente a 25 mg/kg/día de sulbactam y 50 mg/kg/día de ampicilina) en dosis divididas cada 12 horas.

Uso en Pacientes con Disfunción Renal

En pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina < 30 ml/min), la cinética de eliminación del sulbactam y de ampicilina se ve afectada de manera similar, por lo tanto la relación plasmática de estos dos fármacos permanecerá constante. Por consiguiente, las dosis de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en estos pacientes se deberán administrar con menor frecuencia siguiendo los lineamientos usuales previstos para la ampicilina.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda al interesado, ajustar las advertencias y precauciones a las aprobadas en la presente acta, en el sentido de incluir el ítem hepatotoxicidad, y volver a enviar la IPP corregida.

3.14.8. CELEBREX 200 mg CÁPSULA

Expediente : 19900840
 Radicado : 2017015710
 Fecha : 08/02/2017
 Fecha RCR : 14/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 200mg de Celecoxib

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
- insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Enfermedad arterial periférica.
- Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Adminístrese con precaución a pacientes tratados con warfarina por cuanto los mismos tienen mayor riesgo de complicaciones por sangrado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar la IPP basada en CDS versión 17.0 de Noviembre 09 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos conceptúa que las contraindicaciones y dosificación para el producto de la referencia deben ser las siguientes:

Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo, alguno de los excipientes o sulfamidas.
Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal, antecedente de enfermedad ácido péptica.**

**Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINES, incluyendo inhibidores de la COX-2.**

Embarazo y Lactancia.

Disfunción hepática severa.

Insuficiencia renal severa

Enfermedad inflamatoria intestinal

Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, enfermedad coronaria

Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

Dosificación:

Dado que el riesgo cardiovascular de celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Artrosis

La dosis habitual es de 200 mg al día (o en dos tomas). En ocasiones si se requiere se puede administrar 200 mg cada 12 horas.

Si no se observa beneficio terapéutico a las 2 semanas. Se debe considerar otras alternativas terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg administrados en dos tomas. Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 200 mg dos

veces al día. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

Espondilitis anquilosante

La dosis diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. En casos de alivio insuficiente de los síntomas, puede incrementarse la dosis a 400 mg de forma ocasional, administrada una vez al día o dividida en dos tomas. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg para todas las indicaciones.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (con una edad superior a 65 años)

Como en el caso de adultos más jóvenes, se debe utilizar inicialmente la dosis de 200 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 200 mg dos veces al día. Se deberá tener especial precaución con aquellos pacientes de edad avanzada con un peso inferior a 50 kg

Población pediátrica

No está indicado el uso de celecoxib en niños.

Metabolización lenta por el citocromo CYP2C9

Celecoxib se debe administrar con precaución en aquellos pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el citocromo CYP2C9 en base a los genotipos o a antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes. Se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis mínima recomendada

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida (albúmina sérica de 25 a 35 g/L), el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. En estos pacientes la experiencia está limitada a cirróticos

Insuficiencia renal

Se dispone de experiencia limitada en la administración de celecoxib a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución. No hay evidencia de seguridad ni eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa por lo que está contraindicado.

Forma de administración: Vía oral.

Adicionalmente, se considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosificación a lo conceptuado.

3.14.9. ZARET 500 mg INYECTABLE (LIOFILIZADO)

Expediente : 19900181
 Radicado : 2015133948
 Fecha : 09/10/2015
 Fecha RCR : 15/03/2017
 Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene 500mg de Azitromicina dihidrato equivalente a azitromicina anhidra

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con infecciones por gérmenes sensibles que producen neumonía adquirida en la comunidad y enfermedad pélvica inflamatoria que requieran terapia parenteral inicial.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquier antibiótico macrólido.

Precauciones: Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, deterioro renal, embarazo o durante la lactancia. Debe vigilarse la posible ocurrencia de colitis pseudomembranosa en terapias prolongadas. De presentarse manifestaciones alérgicas, debe discontinuarse la administración del producto e instituirse el tratamiento adecuado; en algunos pacientes al suspender la terapia sintomática pueden reaparecer las manifestaciones alérgicas requiriendo de observación y tratamiento prolongado. Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar la IPP SGC-P01-F05, versión 02 de Agosto de 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentción allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la infoamción famracológica a la siguiente:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a azitromicina, eritromicina o a cualquiera de los excipientes contenidos en su formulación, así como a cualquier otro antibióticos macrólidos o cetólidos.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo en administración intravenosa

Azitromicina para inyección debe ser seguida por azitromicina por vía oral según sea necesario. Deben realizarse pruebas apropiadas de cultivo y susceptibilidad antes del tratamiento para determinar el microorganismo causante y su susceptibilidad a la azitromicina. El tratamiento con azitromicina puede ser iniciado antes de conocer los resultados de estas pruebas; una vez que los resultados estén disponibles, los antimicrobianos deben ajustarse con el fin de reducir el desarrollo de bacterias resistentes a fármacos y mantener la eficacia de la azitromicina y otros medicamentos antibacterianos. Se han notificado reacciones en el sitio de la administración intravenosa de azitromicina. La incidencia y la gravedad de estas reacciones fueron las mismas cuando 500 mg de azitromicina en una hora (2mg/ml en una infusión de 250 ml) o durante 3 horas (1mg/ml como infusión de 500 ml). Debe evitarse la administración de concentraciones más altas. La azitromicina para inyección debe reconstituirse y diluirse según se indica y administrarse como una infusión intravenosa durante no menos de 60 minutos.

Reacciones alérgicas graves

Existe riesgo de presentar reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema y anafilaxia en ocasiones mortales. Algunas de estas reacciones con azitromicina han causado síntomas recurrentes que han requerido un período de observación y tratamiento prolongado.

Insuficiencia hepática

Dado que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso de este medicamento debe realizarse con precaución en pacientes que padezcan una enfermedad hepática significativa. Se han notificado casos de hepatitis fulminante que potencialmente pueden provocar un fallo hepático con amenaza para la vida. Debe realizarse un seguimiento de las pruebas de función hepática en aquellos casos en los que aparezcan signos y síntomas de disfunción hepática, tales como desarrollo rápido de astenia asociada a ictericia, orina oscura, tendencia al sangrado o encefalopatía hepática.

Derivados de Ergotamina

En pacientes que reciban derivados ergotamínicos, han aparecido casos de ergotismo por la administración conjunta con algunos antibióticos macrólidos. No hay datos relativos a la posible interacción entre ergotamina (y sus derivados) y azitromicina. Sin embargo, a causa de la posibilidad teórica de ergotismo, no se deben administrar concomitantemente ambos medicamentos.

Sobreinfección

Como ocurre con otros antibióticos, se recomienda observar la posible aparición de sobreinfecciones por microorganismos no sensibles, incluyendo los hongos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo azitromicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon originando el sobrecrecimiento de C. difficile.

El Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de Clostridium difficile, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea tras un tratamiento antibiótico. Es necesaria una cuidadosa historia médica dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Insuficiencia renal grave

En pacientes con alteración de la función renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) se ha observado un incremento del 33% de la exposición sistémica a la azitromicina.

Prolongación del intervalo QT, arritmias y torsades de pointes

Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y torsade de pointes. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca, por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

Prolongación de intervalo QT documentada o congénita.

Tratamiento actual con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.

Alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.

Bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o insuficiencia cardiaca grave.

Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes

Miastenia gravis

Se han notificado casos de exacerbación de los síntomas de miastenia gravis o de nueva aparición del síndrome de miastenia en pacientes en tratamiento con azitromicina.

En niños menores de 6 meses, la evidencia de seguridad de azitromicina oral es limitada. En niños menores de 16 años la evidencia de seguridad y eficacia de la inyección intravenosa es limitada. Por lo que no se recomienda en estas poblaciones.

Embarazo

No debe utilizarse azitromicina durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario.

Lactancia

La azitromicina no debe usarse en el tratamiento de mujeres lactantes a no ser que el médico considere que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el niño.

Las siguientes contraindicaciones, precauciones y advertencias aplican para las vías de administración oral y solución inyectable.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el documento a la previamente conceptualizado, así como la indiación al resgistro sanitario.

Por último, la Sala considera que se debe mejorar la redacción general de la información para prescribir.

3.14.10. DAKTARIN® GEL ORAL

Expediente : 40227
 Radicado : 2017028441
 Fecha : 02/03/2017
 Fecha C.R. : 24/03/2017
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 100 g contiene 2 g de miconazol

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Antimicótico de uso sistémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión Noviembre 23 de 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la indicación en el sentido de retirar el termino profiláctico.

En cuanto a las contraindicaciones, advertencias y precauciones la Sala considera que para el producto de la referencia en adelante deben quedar así:

Contraindicaciones:

Daktarin® Gel Oral está contraindicado en las siguientes situaciones:
 En pacientes con hipersensibilidad a Miconazol, a otro ingrediente de la formulación u otros derivados de imidazol.

En lactantes menores a los 4 meses de edad o en aquellos cuyo reflejo de deglución no está todavía lo suficientemente desarrollado.
 En pacientes con disfunción hepática.

El uso combinado con las siguientes drogas que están sujetas al metabolismo por CYP3A4:

- Sustratos que se conocen que prolongan el intervalo QT por ejemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, halofantrina, mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina.
- Alcaloides ergotaminicos.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina y lovastatina.
- Triazolam y midazolam oral.

Advertencias y precauciones:

El miconazol gel oral es absorbido cuando se administra por vía oral, y se conoce que inhibe el CYP2C9 y CYP3A4, lo que puede llevar a efectos prolongados de la warfarina. Se han reportado eventos hemorrágicos, algunos con resultados fatales con el uso concomitante de gel oral de miconazol y warfarina. Si se planea el uso concomitante de Daktarin® Gel Oral con anticoagulantes cumarínicos tales como warfarina, se debe tener precaución y se debe monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT), incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que ha habido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

Se aconseja controlar los niveles de miconazol y fenitoína, cuando se administran concomitantemente. En pacientes que utilizan ciertos hipoglucemiantes orales, como las sulfonilureas, puede ocurrir durante el tratamiento concomitante con Miconazol un efecto terapéutico incrementado, causando hipoglucemia, por lo que medidas adecuadas deben ser consideradas.

Es importante tomar en consideración la variabilidad de la maduración de la función de deglución en infantes, especialmente cuando se administra DAKTARIN gel a los infantes entre las edades de 4-6 meses. El límite inferior de edad deberá aumentar a 5-6 meses para infantes prematuros, o infantes exhibiendo lento desarrollo neuromuscular.

Se aconseja precaución, particularmente en bebés y niños (en edades entre 4 meses – 2 años) para asegurarse que el gel no obstruya la garganta. Por lo tanto, el gel no será aplicado sobre la pared posterior de la garganta. La dosis total a administrar será dividida en pequeñas porciones y aplicada en la boca con un dedo limpio. Observar al paciente por una posible sofocación. También debido al riesgo de asfixia, el gel no debe ser aplicado al pezón de mujeres en lactancia para administración a un infante.

Se han reportado reacciones severas de hipersensibilidad, incluidas anafilaxis y angioedema, durante el tratamiento con Daktarin. Si ocurre una reacción que sugiere sensibilidad, el tratamiento debe ser discontinuado.

Reacciones serias en la piel (ej. necrólisis epidérmica tóxica, y síndrome de StevensJohnson) han sido reportadas en pacientes que han recibido Daktarin®. Es recomendable que se le informe a los pacientes acerca de los signos de reacciones serias en la piel, y que se descontinúe el uso de Daktarin® a la primera aparición de irritación en piel.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En exposiciones clínicamente relevantes, los estudios en animales no indican efectos dañinos directos e indirectos con respecto de la toxicidad reproductiva. Como una medida preventiva, es preferible evitar el uso de Daktarin® Gel Oral durante el embarazo a menos que el beneficio de la terapia al paciente se considere sobrepase el riesgo para el feto.

Lactancia

No se conoce si miconazol o sus metabolitos son excretados en leche humana.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

Daktarin® Gel Oral no afecta el alerta mental ni la capacidad de conducir automóviles.

Posología:

La cuchara de medición proporcionada es equivalente a 124 mg por 5 mL.

Candidiasis orofaríngea

Lactantes de 4 a 24 meses:

1,25 mL del gel (31 mg de Miconazol, 1/4 de la cuchara de medición), aplicado cuatro veces al día después de las comidas. Cada dosis será dividida en porciones más pequeñas y el gel debe aplicarse en la(s) área(s) afectada(s) con el dedo limpio. El gel no será tragado inmediatamente sino que debe mantenerse en la boca el mayor tiempo posible.

Adultos y niños de 2 años de edad y mayores:

2,5mL del gel (62 mg de Miconazol, 1/2 de la cuchara de medición), aplicado cuatro veces al día después de las comidas. El gel no será tragado inmediatamente sino que debe mantenerse en la boca el mayor tiempo posible. Continuar el tratamiento por lo menos una semana después de que los síntomas hayan desaparecido.

Para la candidiasis oral, las prótesis dentales serán removidas durante la noche y se deben cepillar con el gel.

Candidiasis del tracto gastrointestinal

El gel puede ser usado por lactantes (≥ 4 meses de edad), niños y adultos que tienen dificultad para tragar comprimidos. La dosificación es de 20 mg por kilo de peso corporal por día, administrada en 4 dosis divididas. La dosis diaria no debe exceder los 250 mg (10 mL del Gel Oral) cuatro veces al día.

Continuar el tratamiento por lo menos una semana después de que los síntomas hayan desaparecido.

Interacciones:

Cuando se use cualquier medicación concomitante, consulte el inserto correspondiente para información sobre la vía de metabolización. Miconazol puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP2C9. Esto puede causar un aumento y/ o prolongación de sus efectos, incluyendo efectos adversos.

Miconazol oral está contraindicado con la co-administración de las siguientes drogas que están sujetas al metabolismo por CYP3A4:

- Sustratos que se conocen que prolongan el intervalo QT por ejemplo, astemizol, bepridil, cisaprida, dofetilida, halofantrina, mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina.
- Alcaloides ergotamínicos.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina y lovastatina
- Triazolam y midazolam oral.

Cuando los siguientes medicamentos se co-administran con Miconazol oral, deben usarse con precaución debido a un posible aumento o prolongación de la respuesta terapéutica y/ o efectos adversos. Si fuera necesario, reducir su dosificación y, cuando corresponda, monitorizar los niveles plasmáticos:

Fármacos sujetos al metabolismo por CYP2C9:

- Anticoagulantes orales tal como warfarina
- Hipoglucemiantes orales tales como sulfonilureas
- Fenitoína.

Otras drogas sujetas al metabolismo por CYP3A4:

- Inhibidores de proteasas del VIH tales como saquinavir.
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como los alcaloides de la vinca, busulfan y docetaxel.

- Ciertos bloqueadores del canal de calcio tales como dihidropiridinas y verapamilo.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina).
- Otros: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamacepina, cilostazol, disopiramida, ebastina, metilprednisolona, midazolam IV, reboxetina, rifabutina, sildenafil, y trimetrexato.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas son eventos adversos que estuvieron considerados como razonablemente asociados con el uso de miconazol en base a una valoración exhaustiva de la información disponible de evento adverso. Una relación causal con miconazol no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Más aún, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas observadas de reacciones adversas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de Daktarin® Gel Oral fue evaluado en 88 pacientes adultos con candidiasis o micosis oral, quienes participaron de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, con control de activo, randomizado y tres ensayos clínicos abiertos. Estos pacientes tomaron al menos una dosis de Gel Oral Daktarin® y proporcionaron datos de seguridad.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes adultos tratados con Daktarin® Gel Oral en los cuatro ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones Adversas reportadas en pacientes adultos en cuatro ensayos clínicos de Daktarin® Gel Oral

Clasificación de órganos del sistema Término Preferido	DAKTARIN®
	Gel Oral % (n=88)
Trastornos del Sistema Nervioso	
Disgeusia	1,1
Trastornos Gastrointestinales	
Boca Seca	2,3
Náuseas	4,5
Malestar Oral	3,4
Vómitos	1,1
Trastornos Generales y Condiciones del sitio de Administración	
Gusto anormal del producto	4,5

La seguridad de Daktarin® Gel Oral fue evaluada en 23 pacientes pediátricos con candidiasis oral, quienes participaron en un ensayo clínico aleatorio, abierto, con control de activo, randomizado, con edades de entre 1 mes a 10,7 años. Estos pacientes tomaron al menos una dosis de Daktarin® Gel Oral y proporcionaron datos de seguridad.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes pediátricos tratados con Daktarin® Gel Oral en el ensayo clínico son presentadas en la Tabla 2.

Tabla 2 Reacciones Adversas reportadas por pacientes pediátricos en un ensayo clínico abierto, con control de activo, randomizado de Daktarin® Gel Oral

Clasificación de órganos del sistema Término Preferido	DAKTARIN® Gel Oral (n=23) %
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	13%
Regurgitación	8,7%
Vómitos	13%

Experiencia posterior a la comercialización Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos que son reportadas arriba, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la experiencia post-comercialización (Tabla 3). En cada tabla, las frecuencias se proporcionan acorde a la siguiente convención:

Muy Común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
No común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Poco frecuente	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy poco frecuente	$< 1/10.000$, incluyendo informes aislados

En tabla 3, Las reacciones Adversas, son presentadas por categorías de frecuencia basadas en tasas de notificación espontáneas.

Tabla 3. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia post comercialización con Daktarin® por categorías de frecuencias estimada para tasas de reportes espontáneos.

Trastornos del sistema inmune	
<i>Muy poco frecuente</i>	Reacción Anafiláctica, Hipersensibilidad
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	
<i>Muy poco frecuente</i>	Ahogo (ver Sección Contraindicaciones)
Trastornos del sistema Gastrointestinales	
<i>Muy poco frecuente</i>	Diarrea, Estomatitis y Decoloración de la Lengua.
Trastornos Hepatobiliares	
<i>Muy poco frecuente</i>	Hepatitis
Trastornos en Piel y sistema Tejido Subcutáneo	
<i>Muy poco frecuente</i>	Angioedema, Necrosis Epidérmica Tóxica, síndrome de Stevens Johnson, Urticaria, Rash, Pustulosis aguda exantemática generalizada, reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda al interesado, ajustar las Indicaciones a las aprobadas en el Registro sanitario. Además, ajustar las advertencias y precauciones a las aprobadas en la presente acta, y volver a enviar la IPP corregida.

3.14.11. Zolpidem 10 mg Tabletas

Expediente : 19961589
 Radicado : 2017050667
 Fecha : 11/04/2017
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A

Composición:
 Cada tableta contiene Zolpidem hemitartrato 10mg

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones: Hipnótico.

Contraindicaciones: Menores de quince años, embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia grave. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos. La dosis para ancianos puede ser menor que para adultos. El tratamiento va de 2-5 días y de 2-3 semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir Versión Actualizada CCDS V12-LRC- 11 Agosto 2016. Revisión Abril 2017 + CDS V13- LRC- 24 Noviembre 2016. Revisión Abril 2017, para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado en el ítem de contraindicaciones debe adicionar:

Menores de 15 años. Embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia gravis. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos, la dosis para ancianos debe ser menor que para adultos. El tratamiento va de dos a cinco días para insomnio ocasional y de dos a tres semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1. ACETATO DE ABIRATERONA

Radicado : 2016145246
Fecha RCR : 16/03/2017

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Acetato de abiraterona en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada tableta contiene acetato de abiraterona 250 mg.

Cada tableta recubierta contiene acetato de abiraterona 250 mg y 500 mg

Forma farmacéutica:

Tableta
Tableta recubierta

Indicaciones:

Acetato de abiraterona, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos.
- El tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Embarazo. insuficiencia hepática grave, Clase C de Child-Pugh.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides.

Acetato de abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardiacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

Acetato de abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos fase III realizados con Acetato de abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca < 50%. En el estudio 302 se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento

médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50 % o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con Acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con Acetato de abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de Acetato de abiraterona en esta población.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de Acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (contraindicado). Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con Acetato de abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides.

En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo de ketoconazol

En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

Hiperglucemia

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Acetato de abiraterona con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1

mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos

En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con Acetato de abiraterona.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con Acetato de abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rhabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con Acetato de abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rhabdomiólisis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de Acetato de abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo

Acetato de abiraterona no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia

Acetato de abiraterona no está indicado en mujeres. No se sabe si el Acetato de abiraterona se excreta en leche materna o sus metabolitos se segregan en la leche materna humana.

Fertilidad

La abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Dosificación y Grupo Etario: Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser prescrito por un profesional especializado.

Posología

La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro tabletas de 250 mg o dos tabletas recubiertas de 500 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona

Acetato de abiraterona se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con Acetato de abiraterona, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM. En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con Acetato de abiraterona no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal. Si se olvida una dosis diaria de Acetato de abiraterona, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh. La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de Acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

Población pediátrica

El uso de Acetato de abiraterona en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Acetato de abiraterona se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Vía de Administración:
Oral

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad cuando se administra con alimentos, por lo tanto, este medicamento no se debe tomar con alimentos.

Interacciones con otros medicamentos

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1000 mg, el AUC[∞] plasmática media de abiraterona se redujo un 55%.

Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica.

En un estudio clínico donde se diferenció inducción de inhibición en interacción farmacocinética en sujetos sanos, la co-administración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de abiraterona.

Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos

Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₂₄ del dextrorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %.

Se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que

sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno cuando pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición cuando se combina Acetato de abiraterona con medicamentos que se eliminan principalmente por el CYP2C8, cuando se utilicen concomitantemente, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho.

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre Acetato de abiraterona con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir torsades de pointes tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con Acetato de abiraterona.

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardiacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

Acetato de abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con acetato de abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 21 % frente al 11 %; hipertensión 16 % frente al 11 % y retención de líquidos (edema periférico) 26 % frente al 20 %, respectivamente. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión

3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4 % y el 2 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día).

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardíacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

** Fracturas incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica.

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 3.0): 3 % hipopotasemia; 2 % de infecciones urinarias, elevación de la alanina aminotransferasa, hipertensión, elevación de la aspartato aminotransferasa, y fracturas; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1 % en cada caso. En < 1 % de los pacientes se observó hipertrigliceridemia Grado 3 de CTCAE (versión 3.0) y angina de pecho. En < 1 % de los pacientes se observó edema periférico Grado 4 de CTCAE (versión 3.0), hipopotasemia, infección urinaria, insuficiencia cardíaca y fracturas.

Condición de Venta:
Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar la IPP: “Ficha Técnica” (Folio 019-025 del Dossier), a la información descrita, y volver a enviar el documento debidamente corregido.

3.16.2. METRONIDAZOL 125 mg/5 mL SUSPENSION

Expediente : 53171

Radicado : 2016021311

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Metronidazol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada Tableta contiene Metronidazol 250,0 mg
Cada Tableta contiene Metronidazol 500,0 mg
Cada Tableta recubierta contiene Metronidazol 500 mg
Cada Cápsula Blanda 250 mg de Metronidazol
Cada Cápsula Blanda 500 mg de Metronidazol
Cada Cápsula Dura 500 mg de Metronidazol

suspensión oral 5 2,5 g de Metronidazol / 100 mL (2,5%)

suspensión oral 5 g de Metronidazol / 100 mL (5%)

Solución Inyectable 5 mg de Metronidazol / mL (500 mg / 100 mL)

Solución Inyectable 1500 mg de Metronidazol / Vial

Forma farmacéutica: Solución Inyectable
Suspensión envasada en Cápsula Blanda
Suspensión Oral
Tableta
Tableta recubierta
Cápsula Blanda
Cápsula Dura

Indicaciones

Metronidazol por vía oral está indicado en:

- **Giardiasis**
- **Tricomoniasis**
- **Amebiasis.**

Metronidazol tabletas/cápsulas 500 mg, también está indicado en el tratamiento de la vaginitis inespecífica.

Metronidazol por vía Intravenosa está indicado en:

-Tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles al metronidazol (infecciones de herida quirúrgica, absceso pélvico,

infecciones intraabdominales postoperatorias, sepsis, osteomielitis, abscesos cerebrales).

- Tratamiento preventivo de infecciones causadas por gérmenes anaerobios, en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de este tipo de infecciones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al Metronidazol u otros derivados de imidazol o cualquiera de los excipientes. Metronidazol está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, lactancia, niños menores de 2 años, discrasias sanguíneas y enfermedades no controladas del sistema nervioso central o sistema nervioso periférico.

Advertencias y precauciones

Debe usarse bajo estricta prescripción médica.

En la promoción al cuerpo médico, deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera peligroso en humanos.

Cuando la administración de Metronidazol se realice durante períodos de tiempo prolongados (más de 10 días), se recomienda que los pacientes sean monitorizados. Asimismo, en los casos en que el tratamiento supere los períodos de tiempo recomendados, se deberá valorar el efecto terapéutico frente a una posible aparición de neuropatía periférica.

El metronidazol se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros trastornos del sistema nervioso central, especialmente cuando se utilicen dosis elevadas y/o durante períodos prolongados, así como en pacientes con evidencia o historial de discrasia sanguínea. En este tipo de pacientes se deberán realizar recuentos leucocitarios periódicos durante el tratamiento y el período inmediatamente posterior al mismo.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, se deberá realizar un control clínico por la mayor incidencia de efectos adversos en este grupo de pacientes. Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluidos algunos con un desenlace mortal de inicio muy rápido tras el comienzo del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico. Por consiguiente, en esta población el metronidazol se debe utilizar tras una minuciosa evaluación de los beneficios y los riesgos y únicamente en caso de que no se disponga de ningún tratamiento

alternativo.

En estos pacientes, se deben realizar pruebas de la función hepática justo antes del comienzo del tratamiento, durante el tratamiento, y tras su finalización hasta que la función hepática se encuentre dentro de los intervalos normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática presentan una elevación marcada durante el tratamiento, se suspenderá la administración del medicamento.

Se debe advertir a los pacientes con síndrome de Cockayne que comuniquen de inmediato a su médico cualquier síntoma de un posible daño hepático y que dejen de tomar metronidazol.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no susceptibles. Por ello se deberá evaluar el estado del paciente y, si se produce una sobreinfección durante la terapia, deberán tomarse las medidas adecuadas.

La administración intravenosa de la solución puede ocasionar problemas de tromboflebitis, complicaciones que pueden ser eliminadas o minimizadas evitando el uso prolongado de catéteres intravenosos.

La infusión intravenosa de metronidazol puede dar lugar a un oscurecimiento de la orina (tonalidad rojiza), manifestación sin significación clínica.

Este medicamento contiene 310,5 mg de sodio por 100 ml de solución, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El metronidazol se incluye en la categoría B para el embarazo.

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y sus efectos sobre la organogénesis fetal humana no se conocen. Se han realizado estudios de reproducción en ratas, conejos y ratones a dosis similares a la dosis humana máxima recomendada basándose en comparaciones de superficie corporal y no hubo evidencia de daño al feto debido al metronidazol. Sin embargo, la administración de Nitroimidazoles a la madre puede estar asociado con un riesgo cancerígeno o mutagénico para el niño neonato o recién nacido. El uso de Metronidazol está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo.

Por otra parte, y debido a que el metronidazol se excreta a través de la leche

materna en concentraciones similares a las plasmáticas, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con metronidazol.

Carcinogénesis, Mutagénesis

Se han detectado tumores que afectan al hígado, pulmones, mamas y tejidos linfáticos en varios estudios de metronidazol en ratas y ratones, pero no en hamsters. Se han observado tumores pulmonares en los seis estudios notificados en el ratón, incluyendo un estudio en el que los animales se dosificaron en un programa intermitente (administración durante cada cuarta semana solamente). Los tumores hepáticos malignos se incrementaron en ratones machos tratados aproximadamente a 1500 mg / m² (similar a la dosis diaria máxima recomendada, basada en las comparaciones de la superficie corporal). Los linfomas malignos y neoplasmas pulmonares también se incrementaron con la alimentación durante toda la vida del fármaco a ratones. Tumores mamarios y hepáticos aumentaron entre las ratas hembras administradas con metronidazol oral en comparación con los controles concurrentes. Se han realizado dos estudios de tumorigenicidad a lo largo de la vida en hámsters y se ha notificado que son negativos.

El metronidazol ha mostrado actividad mutagénica en sistemas de ensayo in vitro incluyendo el ensayo de Ames. Los estudios en mamíferos in vivo no han demostrado un potencial de daño genético.

Posología y Grupo Etario

Metronidazol vía Oral:

Giardiasis:

Niños: 15-40 mg/kg/día divididos en 2-3 dosis por 7 días

Adultos y niños mayores de 10 años: 2.000 mg una vez al día durante 3 días, ó 500 mg dos veces al día durante 7-10 días.

Amebiasis:

Niños: 35 a 50 mg/kg al día divididos en 3 dosis durante 5 - 10 días, no excediendo la dosis de 2.400 mg/día.

Adultos y niños mayores de 10 años: 750 mg tres veces al día por 5 a 10 días.

Infecciones por *Trichomonas*:

Tricomoniasis urogenital:

Adultos y adolescentes: 2.000 mg como dosis única ó 250 mg 3 veces al día

durante 7 días ó 500 mg dos veces al día durante 7 días.

Niños menores de 10 años: 40 mg/kg por vía oral como dosis única ó 15-30 mg/kg/día divididos en 2-3 dosis durante 7 días; la dosis no debe exceder de 2.400 mg.

Tanto si la pareja presenta o no signos clínicos de infección por *Trichomonas vaginalis*, es necesario que sea tratado concurrentemente, incluso en ausencia de respuesta positiva del laboratorio.

Vaginitis Inespecífica:

500 mg dos veces al día durante 7 días o 2.000 mg como dosis única.

Metronidazol Vía Intravenosa

La pauta de administración utilizada está en función de la edad y peso del paciente así como de la gravedad de la infección.

Tratamiento de las infecciones quirúrgicas:

Adultos y niños mayores de 12 años: 500 mg (100 ml) cada 8 horas por vía intravenosa. Esta dosis puede ser incrementada si fuese necesario hasta una dosis máxima de 4 g/día.

Niños menores de 12 años: 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas por vía intravenosa. Dosis total: 22,5 mg/kg/día.

Cuando la condición del paciente lo permita se podrá iniciar el tratamiento por vía oral.

Duración del tratamiento:

La duración habitual de la terapia es de siete días. No obstante, el médico puede decidir prolongar el tratamiento dependiendo de la evaluación clínica y bacteriológica del paciente.

Profilaxis en cirugía:

Adultos y niños mayores de 12 años: 500 mg (100 ml) antes o durante la intervención quirúrgica, repitiendo la dosis cada ocho horas cuando sea necesario (1 ó 2 dosis adicionales) o bien, 1500 mg (300 ml) antes o durante la intervención quirúrgica en una sola dosis, dependiendo del criterio clínico.

Niños menores de 12 años: 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas.

Duración de la profilaxis:

La profilaxis no debe prolongarse más de 16 horas tras la operación quirúrgica. Si después del tratamiento profiláctico existiese signo de infección, deben identificarse los microorganismos causantes de la misma e instaurarse un tratamiento adecuado.

Posología en pacientes ancianos

No es necesario hacer ajustes de dosis en estos pacientes. No obstante, puesto que pueden tener alterada la farmacocinética del metronidazol, se recomienda monitorizar la respuesta clínica para ajustar adecuadamente la dosis, especialmente en tratamiento prolongados.

Posología en insuficiencia hepática

Dado que el metronidazol se metaboliza básicamente por oxidación hepática, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de administración, especialmente en pacientes con alteración hepática severa.

Posología en insuficiencia renal

No se considera necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o sometidos a diálisis peritoneal.

Forma de administración Metronidazol IV:

Se administra por perfusión intravenosa, a razón de 5 ml por minuto.

Vías de administración:

Oral. Intravenosa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metronidazol potencia la acción de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos orales, provocando un incremento en el tiempo de protrombina. Debido a ello, y siempre que sea posible, se recomienda evitar la administración concurrente. En caso contrario, deberá monitorizarse el tiempo de protrombina y, en función de éste, ajustar la dosis de anticoagulante.

La administración concomitante de metronidazol y fenobarbital o fenitoína,

fármacos que tienen la capacidad de inducir enzimas microsomaes hepáticos, puede acelerar el metabolismo del metronidazol, provocando una disminución de la semivida del fármaco. Por otra parte, parece ser que el metronidazol puede a su vez tener efecto sobre el metabolismo de la fenitoína, pudiendo alterar el aclaramiento total al prolongar la semivida de eliminación de la hidantoína.

La administración simultánea de metronidazol y fármacos como la cimetidina, que disminuyen la actividad de los enzimas microsomaes hepáticas, puede prolongar la semivida de eliminación del metronidazol, a la vez que disminuye su aclaramiento plasmático.

En ocasiones aisladas, la terapia a corto plazo de metronidazol en pacientes estabilizados con una dosis relativamente alta de litio se ha asociado a un incremento de los niveles séricos de litio, provocando signos de toxicidad por litio, principalmente a nivel renal.

El metronidazol, debido a su efecto sobre los enzimas microsomaes hepáticas, puede disminuir el aclaramiento del fluorouracilo, potenciando, de esta manera, su toxicidad.

El metronidazol no debe administrarse asociado a disulfiram. El uso concomitante de ambos fármacos ha sido asociado a psicosis aguda y confusión en algunos pacientes. Se recomienda que la terapia con disulfiram se interrumpa durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con metronidazol.

Los pacientes deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol, pues éste interfiere en el metabolismo del alcohol provocando síntomas leves similares a las reacciones con disulfiram.

Interferencias con pruebas de laboratorio

El metronidazol puede interferir con cierto tipo de determinaciones analíticas en sangre (ALT, AST, LDH, triglicéridos, glucosa), pudiendo dar lugar a falsos negativos o a un resultado anormalmente bajo. Estas determinaciones analíticas se basan en una disminución de la absorbancia ultravioleta, hecho que ocurre cuando el NADH se oxida a NAD. La interferencia se debe a la similitud existente en los picos de absorción del NADH (340 nm) y del metronidazol (322 nm) a pH 7.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según clasificación de órganos y sistemas, con frecuencia no conocida.

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños es la misma que en los adultos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema, shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

- Trastornos psicóticos incluyendo confusión, alucinaciones.
- Comportamiento depresivo.

Trastornos del sistema nervioso:

- Neuropatía sensorial periférica.
- Cefaleas, convulsiones, mareo.
- Encefalopatía (ej. confusión) y síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, alteración de la marcha, nistagmo y temblores), que pueden resolverse con la discontinuación del tratamiento.
- Meningitis aséptica.

Trastornos oculares:

- Trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión del color.
- Neuropatía óptica / neuritis.

Trastornos del oído y del laberinto:

- Frecuencia no conocida: Audición alterada/pérdida de audición (incluyendo neurosensorial).

- Frecuencia no conocida: Tinnitus.

Trastornos gastrointestinales:

- Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea.

- Mucositis oral, trastornos del sabor, anorexia.

- Casos reversibles de pancreatitis

- Decoloración de la lengua/ lengua pilosa (p.ej. debido a una proliferación de hongos).

Trastornos hepatobiliares:

- Se ha notificado aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y daño hepatocelular, a veces con ictericia.

- Se han notificado casos de fallo hepático que requiere trasplante de hígado, en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Rash, prurito, sofocos, urticaria.

- Erupciones pustulares.

- Erupción fija por medicamentos.

- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Fiebre

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

3.16.3. ATAZANAVIR

Radicado : 2016060375

Expediente : 20109070, 20109076, 20109072

Interesado : Cipla Limited

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Atazanavir en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

- Cápsula dura 150 mg
- Cápsula dura 200 mg
- Cápsula dura 300 mg

Forma farmacéutica: cápsula dura.

Indicaciones:

Atazanavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Atazanavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Atazanavir con ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.
- No debe ser administrado a pacientes pediátricos menores de 3 meses debido al riesgo de kernicterus.
- Administración conjunta con simvastatina o lovastatina.
- Combinación con rifampicina.
- Combinación con el inhibidor de la PDE5 sildenafil sólo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (HPA).
- Administración conjunta con medicamentos que son sustratos de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y que tengan márgenes terapéuticos estrechos (p. ej., quetiapina, alfuzosina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral (se debe actuar con precaución cuando se administre de forma conjunta con midazolam por vía parenteral), y alcaloides ergóticos, especialmente, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina).
- Administración conjunta con productos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

La administración de forma conjunta de Atazanavir con ritonavir a dosis mayores de 100 mg una vez al día no ha sido evaluada clínicamente. El uso de dosis más altas de ritonavir podría alterar el perfil de seguridad de atazanavir (efectos cardíacos, hiperbilirrubinemia) y por lo tanto no está recomendada. Solamente cuando atazanavir con ritonavir se administre de forma conjunta con efavirenz, se podría considerar un aumento de la dosis de ritonavir hasta 200 mg una vez al día. En este caso, se debe asegurar una estrecha monitorización clínica (ver Interacción con otros medicamentos más adelante).

- **Pacientes con enfermedades concomitantes**

Insuficiencia hepática: Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y en pacientes con insuficiencia hepática se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Atazanavir en pacientes con alteraciones hepáticas significativas subyacentes. Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con tratamiento antirretroviral combinado presentan un riesgo aumentado de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En el caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consultar también la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan un aumento de la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados según la práctica estándar. Si se observa evidencia de empeoramiento de la función hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se recomienda Atazanavir en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Prolongación del intervalo QT: En los ensayos clínicos se han observado prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR relacionadas con la dosis de Atazanavir. Se deben administrar con precaución todos los medicamentos capaces de inducir prolongaciones PR. En pacientes con problemas de conducción preexistentes (bloqueo auriculoventricular de

segundo grado o mayor, o bloqueo de rama), Atazanavir se debe utilizar con precaución y solamente si los beneficios compensan el riesgo. Cuando Atazanavir se administra en asociación con medicamentos que tienen potencial para aumentar el intervalo QT y/o en pacientes con factores de riesgo preexistentes (bradicardia, alargamiento congénito de QT, desequilibrios electrolíticos), se deben tomar precauciones especiales.

Pacientes hemofílicos: Se han notificado casos de aumento de hemorragias, que incluyen hematomas de piel espontáneos y hemartrosis, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se reinstauró si se había suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

- **Peso y parámetros metabólicos**

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado. En ensayos clínicos, Atazanavir (con o sin ritonavir) ha demostrado que induce dislipemia en menor proporción que los comparadores.

- **Hiperbilirrubinemia**

En pacientes que recibieron Atazanavir se observaron elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT). El aumento de las transaminasas hepáticas que se presentan con bilirrubina elevada en pacientes que reciben Atazanavir se debe evaluar para etiologías alternativas. Se debe considerar un tratamiento antirretroviral alternativo a Atazanavir si el paciente está afectado de ictericia o icterus escleral. No se

recomienda una reducción de la dosis de atazanavir porque puede provocar una disminución del efecto terapéutico o el desarrollo de resistencia.

Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debida a la inhibición de la UGT. Las combinaciones de Atazanavir e indinavir no se han estudiado y no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos.

- **Retirada de ritonavir únicamente bajo condiciones restringidas**

El tratamiento estándar recomendado es Atazanavir potenciado con ritonavir, que asegura los parámetros farmacocinéticos óptimos y el nivel de supresión virológica.

No se recomienda la retirada de ritonavir de la pauta posológica potenciada de Atazanavir, pero se puede considerar en pacientes adultos a la dosis de 400 mg una vez al día con alimentos únicamente bajo las siguientes condiciones restringidas combinadas:

- ausencia de fracaso virológico previo,
- carga viral indetectable durante los últimos 6 meses bajo la pauta posológica actual,
- cepas víricas que no contengan mutaciones del VIH asociadas a resistencia (RAMs) a la pauta posológica actual.

Atazanavir administrado sin ritonavir no se debe considerar en pacientes tratados con una pauta que incluya tenofovir disoproxil fumarato ni con otra medicación concomitante que reduzca la biodisponibilidad de atazanavir o en caso de que se perciba un mal cumplimiento.

Atazanavir administrado sin ritonavir no se debe utilizar en pacientes embarazadas, dado que puede dar lugar a niveles subóptimos de especial preocupación para la infección de la madre y la transmisión vertical.

- **Colelitiasis**

Se han notificado casos de colestiasis en pacientes tratados con Atazanavir. Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron 7 complicaciones. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de colestiasis.

- **Nefrolitiasis**

Se han notificado casos de nefrolitiasis en pacientes tratados con Atazanavir. Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron complicaciones. En algunos casos, la nefrolitiasis se ha asociado con fallo renal agudo o insuficiencia renal. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis.

- **Síndrome de Reconstitución Inmune**

Cuando se instaura el tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

- **Osteonecrosis**

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

- **Rash y síndromes asociados**

Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con Atazanavir.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con Atazanavir. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas, y se deben monitorizar estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Se debe suspender el tratamiento con Atazanavir si se desarrolla erupción grave.

Los mejores resultados en el manejo de estos acontecimientos son el diagnóstico temprano y la interrupción inmediata del medicamento sospechoso. Si el paciente desarrolla SSJ o DRESS asociados al uso de Atazanavir, no se puede reiniciar el tratamiento con Atazanavir.

- Eficacia

Atazanavir/ritonavir no es eficaz en cepas víricas que contengan múltiples mutaciones de resistencia.

- Excipientes

Lactosa Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

- Fertilidad, embarazo y lactancia

- Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos) que indican que atazanavir no produce malformaciones ni toxicidad. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Se puede considerar el uso de Atazanavir con ritonavir durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

En el ensayo clínico AI424-182, se administró Atazanavir/ritonavir (300/100 mg ó 400/100 mg) en combinación con zidovudina/lamivudina a 41 mujeres embarazadas durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. Seis de 20 (30%) mujeres con Atazanavir/ritonavir 300/100 mg y 13 de 21 (62%) mujeres con Atazanavir/ritonavir 400/100 mg desarrollaron hiperbilirrubinemia de grados 3 a 4. No se observaron casos de acidosis láctica en el ensayo clínico AI424-182.

El estudio evaluó a 40 recién nacidos que habían recibido tratamiento antirretroviral profiláctico (que no incluía Atazanavir) y fueron negativos para el ADN del VIH-1 en el momento del parto y/o durante los primeros seis meses post-parto. Tres de los 20 recién nacidos

(15%) de mujeres tratadas con Atazanavir/ritonavir 300/100 mg y cuatro de los 20 recién nacidos (20%) de mujeres tratadas con Atazanavir/ritonavir 400/100 mg desarrollaron bilirrubina grado 3-4. No hubo evidencia de ictericia patológica y seis de los 40 recién nacidos en este estudio recibieron fototerapia durante un máximo de 4 días. No se reportaron casos de kernicterus en neonatos.

Se desconoce si Atazanavir con ritonavir administrado a la madre durante el embarazo exacerbará la hiperbilirrubinemia fisiológica y dará lugar a kernicterus en neonatos y lactantes. Se debe considerar un control adicional durante el periodo anterior al parto.

- **Lactancia**

Se desconoce si atazanavir o los metabolitos de atazanavir se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en ratas revelaron que atazanavir se excreta en la leche. Como regla general, se recomienda que las mujeres con infección por VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

- **Fertilidad**

En un estudio de fertilidad preclínica y de desarrollo embrionario temprano realizados en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual sin efectos sobre el apareamiento o la fertilidad.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Se debe informar a los pacientes que se ha notificado la aparición de mareos durante el tratamiento con pautas posológicas que contenían Atazanavir.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

- **Posología Adultos**

La dosis recomendada de Atazanavir cápsulas es de 300 mg administrados junto con 100 mg de ritonavir una vez al día con comida. Ritonavir se utiliza como un potenciador de la farmacocinética de atazanavir.

Pacientes pediátricos (desde 6 hasta 18 años de edad y al menos 15 kg de peso)

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis. No se recomienda Atazanavir con ritonavir en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Atazanavir con ritonavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Atazanavir con ritonavir se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Atazanavir con 4 ritonavir no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

En caso de que se retire el ritonavir de la pauta posológica inicial recomendada potenciada con ritonavir, Atazanavir sin potenciar se podría mantener en pacientes con insuficiencia hepática leve a una dosis de 400 mg, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada con una dosis reducida de 300 mg una vez al día con alimentos. Atazanavir sin potenciar no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embarazo y Postparto

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo: Puede que Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg no proporcione suficiente exposición a atazanavir, especialmente cuando la actividad de atazanavir o la pauta posológica en su totalidad puede estar comprometida debido a la resistencia al fármaco. Debido a los datos disponibles limitados y a la variabilidad entre pacientes durante el embarazo, se puede considerar la Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) para asegurar la exposición adecuada.

Se espera un riesgo de mayor disminución de la exposición a atazanavir cuando atazanavir se administra con medicamentos que reducen su exposición (p. ej. tenofovir disoproxil fumarato o antagonistas de los receptores H2).

Si se necesita tenofovir disoproxil fumarato o un antagonista de los receptores H2, se puede considerar un aumento de la dosis a 400 mg de Atazanavir con 100 mg de ritonavir, con Monitorización Terapéutica de Fármacos.

No se recomienda el uso de Atazanavir con ritonavir en mujeres embarazadas que estén recibiendo tenofovir

disoproxil fumarato y un antagonista de los receptores H₂.

Durante el postparto:

Tras una posible disminución de la exposición a atazanavir durante el segundo y tercer trimestre, las exposiciones a atazanavir pueden aumentar durante los primeros dos meses tras el parto. Por lo tanto, las pacientes en post-parto deben ser cuidadosamente monitorizadas debido a las reacciones adversas.

Durante este periodo, las pacientes en post-parto deben seguir las mismas recomendaciones de dosis que las pacientes no embarazadas, incluyendo las recomendaciones para la administración de forma conjunta de medicamentos que afectan a la exposición de atazanavir.

Forma de administración:

Las cápsulas se deben tragar enteras.

Vía de Administración:

Vía oral.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Atazanavir y ritonavir se administran de forma conjunta, el perfil de interacción del metabolismo de ritonavir puede predominar porque ritonavir es un inhibidor del CYP3A4 más potente que atazanavir. Se debe consultar la Ficha Técnica de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con Atazanavir y ritonavir.

Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático CYP3A4, al que inhibe. Por lo tanto, Atazanavir está contraindicado con otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que tengan un margen terapéutico estrecho: astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam administrado por vía oral, y alcaloides ergóticos, especialmente ergotamina y dihidroergotamina.

Otras interacciones

Las interacciones entre atazanavir y otros medicamentos se describen en la tabla siguiente (“↑” indica aumento, “↓” disminución, “↔” sin cambio). Si están disponibles, se incluyen entre paréntesis los intervalos de confianza (IC) del 90%. Los estudios presentados en la Tabla 1 se realizaron en sujetos sanos a menos que se especifique lo contrario. Es importante conocer que muchos estudios se realizaron con atazanavir sin potenciar, que no es la pauta posológica recomendada de atazanavir.

Si la retirada de ritonavir está justificada por razones médicas bajo condiciones restringidas, se debe prestar atención especial a las interacciones de atazanavir que puedan diferir de la terapia en ausencia de ritonavir.

Tabla 1: Interacciones entre Atazanavir y otros medicamentos

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la coadministración
ANTIRRETROVIRALES		
<i>Inhibidores de la proteasa:</i> No se ha estudiado la coadministración de atazanavir/ritonavir y otros inhibidores de la proteasa pero sería de esperar un aumento de la exposición a otros inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, no se recomienda esta coadministración.		
Ritonavir 100 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día) Estudios realizados en pacientes infectados por VIH.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C _{max} : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C _{min} : ↑713% (↑359% ↑1339%)* * En un análisis combinado, se comparó atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg (n=33) con atazanavir 400 mg sin ritonavir (n=28). El mecanismo de interacción entre atazanavir y ritonavir es la inhibición del CYP3A4.	Se utiliza 100 mg de ritonavir una vez al día como potenciador de la farmacocinética de atazanavir.
Indinavir	Indinavir está asociado con hiperbilirrubinemia indirecta no conjugada, debido a la inhibición de UGT.	No se recomienda la coadministración de atazanavir e indinavir (ver sección 4.4).
<i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)</i>		
Lamivudina 150 mg dos veces al día + zidovudina 300 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de lamivudina y zidovudina.	En base a estos datos y porque no se espera que ritonavir tenga un impacto significativo en la farmacocinética de los INTIs, la coadministración de atazanavir con estos medicamentos no se espera que altere significativamente la exposición de los medicamentos coadministrados.
Abacavir	No se espera que la coadministración de atazanavir con abacavir altere significativamente la exposición de abacavir.	
Didanosina (comprimidos tamponados) 200 mg/estavudina 40 mg, ambos en dosis única (atazanavir 400 mg dosis)	Atazanavir, administración simultánea con ddI+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C _{max} ↓89% (↓94% ↓82%)	La didanosina debe administrarse en ayunas 2 horas después de que atazanavir/ritonavir se administre con comida. No se espera que la coadministración de atazanavir

única)	<p>Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, dosificado 1 hora después de ddl+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Las concentraciones de atazanavir disminuyeron en gran medida cuando se coadministró con didanosina (comprimidos tamponados) y estavudina. El mecanismo de interacción es la reducción de la solubilidad de atazanavir con un incremento de pH relacionado con la presencia de un agente anti-ácido en los comprimidos tamponados de didanosina. No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de didanosina y estavudina.</p>	con estavudina altere significativamente la exposición de estavudina.
<p>Didanosina (cápsulas gastroresistentes) 400 mg dosis única (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Didanosina (con comida) Didanosine AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosine C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosine C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%) No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir cuando se administró con didanosina gastroresistente, pero la administración con comida disminuyó las concentraciones de didanosina.</p>	
<p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) Estudios realizados en pacientes infectados por VIH</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) * * En un análisis combinado de varios ensayos clínicos, se comparó atazanavir/ritonavir 300/100 mg coadministrados con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n= 39) con atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33). La eficacia de atazanavir/ritonavir en combinación con tenofovir en pacientes pretratados se ha demostrado en el ensayo clínico 045 y en el tratamiento de pacientes naive en el ensayo clínico 138 (ver secciones 4.8 y 5.1). Se desconoce el mecanismo de interacción entre atazanavir y tenofovir.</p>	<p>Cuando se administra de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato, se recomienda que atazanavir 300 mg se administre con ritonavir 100 mg y con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (todo como una dosis única con la comida).</p>

<p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Tenofovir disoproxil fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales.</p>
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)</i>		
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑18% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>No se recomienda la coadministración de efavirenz con atazanavir (ver sección 4.4)</p>
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 200 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir (pm): todo administrado con comida Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día durante la tarde sin efavirenz. Esta disminución de la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción efavirenz/atazanavir es la inducción del CYP3A4. ** Basado en una comparación histórica.</p>	
<p>Nevirapina 200 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día) Estudio realizado en pacientes infectados por VIH</p>	<p>Nevirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%)* * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg sin nevirapina. Esta disminución en la C_{min} de atazanavir podría impactar negativamente en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de la interacción nevirapina/atazanavir es la</p>	<p>No se recomienda la coadministración de nevirapina con atazanavir (ver sección 4.4)</p>

	inducción del CYP3A4.	
<i>Inhibidores de la Integrasa</i>		
Raltegravir 400 mg dos veces al día (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑ 41% Raltegravir C _{max} ↑ 24% Raltegravir C _{12h} ↑ 77% El mecanismo es inhibición de la UGT1A1.	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir.
<i>Inhibidores de la Proteasa del VHC</i>		
Boceprevir 800 mg tres veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)	boceprevir AUC ↔ 5% boceprevir C _{max} ↔ 7% boceprevir C _{min} ↔ 18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C _{max} ↓ 25% atazanavir C _{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C _{max} ↓ 27% ritonavir C _{min} ↓ 45%	La coadministración de atazanavir/ritonavir con boceprevir dio como resultado una exposición menor a atazanavir, que puede estar asociada con una menor eficacia y una pérdida del control del VIH. Esta coadministración podría valorarse caso a caso cuando se considere necesario, en pacientes con cargas virales del VIH suprimidas y con cepas virales del VIH sin sospecha de resistencia al tratamiento frente al VIH. Se garantizará un aumento de la monitorización clínica y de laboratorio de la supresión del VIH.
ANTIBIÓTICOS		
Clarithromicina 500 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	Clarithromicina AUC ↑ 94% (↑ 75% ↑ 116%) Clarithromicina C _{max} ↑ 50% (↑ 32% ↑ 71%) Clarithromicina C _{min} ↑ 160% (↑ 135% ↑ 188%) 14-OH claritromicina 14-OH claritromicina AUC ↓ 70% (↓ 74% ↓ 66%) 14-OH claritromicina C _{max} ↓ 72% (↓ 76% ↓ 67%) 14-OH claritromicina C _{min} ↓ 62% (↓ 66% ↓ 58%) Atazanavir AUC ↑ 28% (↑ 16% ↑ 43%) Atazanavir C _{max} ↔ 6% (↓ 7% ↑ 20%) Atazanavir C _{min} ↑ 91% (↑ 66% ↑ 121%) La reducción de dosis de claritromicina puede originar	En relación a la reducción de dosis no se pueden hacer recomendaciones; por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se coadministre atazanavir con claritromicina.

	concentraciones subterapéuticas de 14-OH claritromicina. El mecanismo de la interacción claritromicina /atazanavir es la inhibición del CYP3A4.	
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir.	Deben administrarse con precaución ketoconazol e itraconazol con atazanavir/ritonavir. No se recomiendan dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día)
Itraconazol	Itraconazol, como ketoconazol, es un potente inhibidor así como un sustrato del CYP3A4. En base a los datos obtenidos con otros inhibidores de la proteasa potenciados y ketoconazol, donde el AUC de ketoconazol mostró un aumento de 3 veces, es de esperar que atazanavir/ ritonavir aumente las concentraciones de ketoconazol o itraconazol.	
Voriconazol 200 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos con al menos un alelo CYP2C19 funcional.	Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C _{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C _{min} ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C _{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C _{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C _{min} ↓25% (↓35% ↓14%) En la mayoría de los pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se espera una reducción en las exposiciones a voriconazol y atazanavir.	No se recomienda la coadministración de voriconazol y atazanavir con ritonavir a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver sección 4.4). Cuando se requiera tratamiento con voriconazol, se debe determinar, si es posible, el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Por lo tanto, si la combinación es inevitable, las recomendaciones según el status del CYP2C19 son las siguientes: - en pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica por la pérdida de eficacia tanto de voriconazol (signos clínicos) como de atazanavir (respuesta virológica).
Voriconazol 50 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) Sujetos sin un alelo CYP2C19	Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C _{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C _{min} ↑765% (↑571%	

funcional.	<p>↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%)</p> <p>Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>En un pequeño número de pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se esperan exposiciones a voriconazol significativamente aumentadas.</p>	<p>- en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica y de laboratorio por las reacciones adversas asociadas a voriconazol.</p> <p>Si no es posible realizar la determinación del genotipo, debe realizarse una completa monitorización de la seguridad y eficacia.</p>
Fluconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg and ritonavir 100 mg una vez al día)	Las concentraciones de atazanavir y fluconazol no se modificaron significativamente cuando atazanavir/ ritonavir se coadministró con fluconazol.	No se necesitan ajustes de dosis para fluconazol y atazanavir.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina 150 mg dos veces a la semana (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)	<p>Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%) **</p> <p>Rifabutina C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) **</p> <p>Rifabutina C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Cuando se comparó con rifabutina 150 mg una vez al día sola. Rifabutina total y 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>En estudios previos, la farmacocinética de atazanavir no fue alterada por rifabutina.</p>	<p>Cuando se administra con atazanavir, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Se deberá asegurar un aumento de la monitorización por las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveitis debido a un aumento esperado en la exposición a rifabutina. Se recomienda una posterior reducción de dosis de rifabutina a 150 mg dos veces a la semana en los días establecidos para los pacientes que no toleren dosis de 150 mg 3 veces por semana. Debe tenerse en cuenta que la dosis dos veces a la semana de 150 mg podría no aportar una exposición óptima a rifabutina y por tanto conduciendo a un riesgo de resistencia a rifamicina y al fracaso del tratamiento. No se necesita ajuste de dosis para atazanavir.</p>
Rifampicina	La rifampicina es un inductor potente del CYP3A4 y se ha demostrado que causa una disminución del 72% en el AUC de atazanavir, lo que puede producir fracaso virológico y desarrollo de	La administración concomitante de rifampicina y atazanavir está contraindicada (ver sección 4.3).

	resistencias. Durante los intentos para superar la disminución de la exposición mediante un aumento de la dosis de atazanavir u otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, se ha observado una alta frecuencia de reacciones hepáticas.	
ANTIPSIKÓTICOS		
Quetiapina	Se espera un aumento de las concentraciones de quetiapina, debido a la inhibición del CYP3A4 por atazanavir.	La coadministración de quetiapina con atazanavir está contraindicada ya que atazanavir puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede llevar a coma (ver sección 4.3).
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
<i>Antagonistas de receptores H₂</i>		
Sin Tenofovir		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		Para pacientes que no estén tomando tenofovir , si se coadministra atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg y antagonistas de receptores-H ₂ , no se debe superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor de un antagonista de receptor-H ₂ (p. ej. 40 mg de famotidina dos veces al día o equivalente) puede considerarse un aumento de la dosis de atazanavir/ritonavir desde 300/100 mg hasta 400/100 mg.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
En voluntarios sanos con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Con Tenofovir 300 mg una vez al día		
En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a la dosis recomendada de 300/100 mg una vez al día		Para pacientes que estén tomando tenofovir , si se coadministra atazanavir/ritonavir con tenofovir y un antagonista de receptor-H ₂ , se recomienda un aumento de la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir. No se debe superar una dosis equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día.
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%) *	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%) *	

En pacientes infectados por VIH con atazanavir/ritonavir a una dosis aumentada de 400/100 mg una vez al día		
Famotidina 20 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidina 40 mg dos veces al día	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)* * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg todos como dosis única con comida. Si se comparase con atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg <i>sin tenofovir</i> , se esperaría que las concentraciones de atazanavir disminuyesen adicionalmente alrededor de un 20%. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los bloqueantes H ₂ .	
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol 40 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 2 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	No se recomienda la coadministración de atazanavir con ritonavir con inhibidores de la bomba de protones. Si la combinación de atazanavir /ritonavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda una estrecha monitorización clínica en combinación con un aumento de la dosis de atazanavir hasta 400 mg con 100 mg de ritonavir; no deben superarse las dosis de inhibidor de la bomba de protones comparables a 20 mg de omeprazol (ver sección 4.4).
Omeprazol 20 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Atazanavir (am): 1 h después de omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%)* * Cuando se comparó con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día. El descenso en AUC, C _{max} , y C _{min}	

	no se mitigó cuando una dosis aumentada de atazanavir/ritonavir (400/100 mg una vez al día) se separó temporalmente del omeprazol 12 horas. Aunque no ha sido estudiado, se esperan resultados similares con otros inhibidores de la bomba de protones. Este descenso en la exposición a atazanavir podría causar un impacto negativo en la eficacia de atazanavir. El mecanismo de interacción es un descenso de la solubilidad de atazanavir en la misma medida que el pH intragástrico aumenta con los inhibidores de la bomba de protones.	
<i>Antiácidos</i>		
Antiácidos y medicamentos que contienen tampones	Las concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir pueden ser la consecuencia del incremento del pH gástrico si se administran antiácidos, incluyendo medicamentos tamponados, con atazanavir.	Atazanavir debe administrarse 2 horas antes o 1 hora después de los antiácidos o medicamentos tamponados.
ANTAGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR-ALFA I		
Alfuzosina	Posible aumento de las concentraciones de alfuzosina que puede producir hipotensión. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	La coadministración de alfuzosina con atazanavir está contraindicada (ver sección 4.3)
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	La coadministración con atazanavir tiene el potencial aumentar o disminuir las concentraciones de warfarina.	Se recomienda monitorizar estrechamente el Índice Internacional Normalizado (INR) durante el tratamiento con atazanavir, especialmente al inicio del tratamiento.
ANTIPILEPTICOS		
Carbamazepina	Atazanavir puede aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina debido a la inhibición del CYP3A4. Debido al efector inductor de carbamazepina, no se puede descartar una reducción en la exposición a atazanavir.	Carbamazepina debe utilizarse con precaución en combinación con atazanavir. Si es necesario, monitorizar las concentraciones séricas de carbamazepina y ajustar la dosis en consecuencia. Debe realizarse una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.

Fenitoína, fenobarbital	Ritonavir puede disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína y/o fenobarbital debido a la inducción del CYP2C9 y CYP2C19. Debido al efecto inductor de fenitoína/fenobarbital, no se puede descartar una reducción en la exposición a atazanavir.	Fenobarbital y fenitoína deben utilizarse con precaución en combinación con atazanavir /ritonavir. Cuando atazanavir /ritonavir se coadministra con fenitoína o fenobarbital, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis de fenitoína o fenobarbital. Debe realizarse una estrecha monitorización de la respuesta virológica del paciente.
Lamotrigina	La coadministración de lamotrigina y atazanavir /ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lamotrigina debido a la inducción de la UGT1A4.	Lamotrigina debe utilizarse con precaución en combinación con atazanavir /ritonavir. Si es necesario, monitorizar las concentraciones de lamotrigina y ajustar la dosis en consecuencia.
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES		
<i>Antineoplásicos</i>		
Irinotecan	Atazanavir inhibe la UGT y puede interferir con el metabolismo del irinotecan, produciendo un incremento de la toxicidad de irinotecan.	Si atazanavir se coadministra con irinotecan, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por las reacciones adversas relacionadas con irinotecan.
<i>Inmunosupresores</i>		
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	Las concentraciones de estos inmunosupresores pueden incrementarse cuando se coadministran con atazanavir debido a la inhibición del CYP3A4.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos hasta que los niveles plasmáticos se hayan estabilizado.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, Lidocaína sistémica, Quinidina	Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden incrementarse cuando se coadministran con atazanavir. El mecanismo de interacción de la amiodarona o de la lidocaína sistémica/atazanavir es la inhibición del CYP3A. La quinidina tiene un margen terapéutico estrecho y está contraindicada debido a la inhibición potencial del CYP3A por atazanavir.	Se deben tomar precauciones y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica. El uso concomitante de quinidina está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Bloqueantes de los canales de calcio</i>		
Bepridil	Atazanavir no debe utilizarse en combinación con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico	La coadministración con bepridil está contraindicada (ver sección 4.3)

	estrecho.	
Diltiazem 180 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>No se observó un efecto significativo en las concentraciones de atazanavir. Hubo un aumento del intervalo máximo del PR comparado con atazanavir solo. No se ha estudiado la coadministración de diltiazem y atazanavir/ritonavir. El mecanismo de la interacción diltiazem/atazanavir es la inhibición del CYP3A4.</p>	Se recomienda una reducción de la dosis inicial de diltiazem hasta un 50%, con los ajustes adicionales si fuesen necesarios y la monitorización electrocardiográfica.
Verapamilo	Las concentraciones séricas de verapamilo pueden estar aumentadas por atazanavir debido a la inhibición del CYP3A4.	Debe tenerse precaución cuando se coadministra verapamilo con atazanavir.
CORTICOSTEROIDES		
Fluticasona propionato intranasal 50 µg 4 veces al día durante 7 días (ritonavir 100 mg cápsulas dos veces al día)	Los niveles plasmáticos de fluticasona propionato aumentaron significativamente, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron aproximadamente un 86% (90% intervalo de confianza 82-89%). Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal en pacientes a los que se administró conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; esto podría ocurrir también con otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A como budesonida. Todavía se desconocen los efectos de una alta	No se recomienda la coadministración de atazanavir/ritonavir y estos glucocorticoides, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (ver sección 4.4). Debe considerarse una reducción de la dosis de los glucocorticoides con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide que no sea sustrato del CYP3A4 (p.ej. beclometasona). Además en caso de retirada del glucocorticoide, puede requerirse una reducción progresiva de la dosis durante un mayor periodo de tiempo.

	exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4.	
DISFUNCIÓN ERÉCTIL		
<i>Inhibidores PDE5</i>		
Sildenafil, tadalafilo, vardenafilo	El sildenafil, tadalafilo, y vardenafilo se metabolizan mediante el CYP3A4. La coadministración con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los efectos adversos asociados a la PDE5, incluyendo hipotensión, cambios en la visión y priapismo. El mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4.	Los pacientes deben ser advertidos sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil con atazanavir (ver sección 4.4). Ver también HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL en esta tabla para mayor información en relación a la coadministración de atazanavir con sildenafil.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Puede esperarse que la utilización concomitante de la hierba de San Juan con atazanavir origine una reducción significativa de los niveles plasmáticos de atazanavir. Este efecto puede deberse a una inducción del CYP3A4. Hay riesgo de pérdida de efecto terapéutico y de desarrollo de resistencia (ver sección 4.3).	Está contraindicada la coadministración de atazanavir con productos que contengan hierba de San Juan.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Etinilestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiol C _{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiol C _{min} ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimato AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C _{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C _{min} ↑102% (↑77% ↑131%) Mientras que la concentración de etinilestradiol se incrementó con atazanavir administrado sólo,	Si un anticonceptivo oral se administra con atazanavir /ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral contenga como mínimo 30 µg de etinilestradiol y que al paciente se le recuerde el cumplimiento estricto con el régimen de dosificación del anticonceptivo. La coadministración de atazanavir /ritonavir con otros anticonceptivos hormonales o anticonceptivos orales que contengan progestágenos distintos de norgestimato no ha sido estudiada y por lo tanto debe evitarse. Se recomienda un método alternativo fiable de

<p>Etinilestradiol 35 µg + noretindrona (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>debido a la inhibición tanto de UGT como de CYP3A4 por atazanavir, el efecto neto de atazanavir/ritonavir es un descenso en los niveles de etinilestradiol debido al efecto inductor de ritonavir.</p> <p>El incremento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos secundarios relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños sangrados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.</p> <p>Etinilestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiol Cmax ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiol Cmin ↑91% (↑57% ↑133%) Noretindrona AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrona Cmax ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrona Cmin ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>El incremento en la exposición a un progestágeno, puede producir efectos adversos relacionados (p.ej. resistencia a la insulina, dislipidemia, acné y pequeños manchados vaginales) afectando posiblemente al cumplimiento del tratamiento.</p>	<p>anticoncepción.</p>
<p>AGENTES QUE DISMINUYEN EL CONTENIDO LIPÍDICO</p>		
<p><i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</i></p>		
<p>Simvastatina Lovastatina</p>	<p>Simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A4 para su metabolismo y la coadministración con atazanavir puede originar un aumento de sus concentraciones.</p>	<p>La coadministración de simvastatina o lovastatina con atazanavir está contraindicada debido al riesgo incrementado de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).</p>
<p>Atorvastatina</p>	<p>El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede incrementarse también con atorvastatina, que también se metaboliza mediante el CYP3A4.</p>	<p>No se recomienda la coadministración de atorvastatina con atazanavir. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4).</p>

Pravastatina Fluvastatina	Aunque no se ha estudiado, existe la posibilidad de un aumento en la exposición a pravastatina o fluvastatina cuando se coadministran con inhibidores de la proteasa. La pravastatina no se metaboliza por el CYP3A4. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Debe realizarse con precaución.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	La coadministración con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones de salmeterol y un aumento de los efectos adversos asociados a salmeterol. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	No se recomienda la coadministración de salmeterol con atazanavir (ver sección 4.4).
OPIÁCEOS		
Buprenorfina, una vez al día, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% El mecanismo de la interacción es la inhibición del CYP3A4 y UGT1A1. Las concentraciones de atazanavir (cuando se administra con ritonavir) no se vieron significativamente afectadas.	La coadministración de atazanavir con ritonavir requiere monitorización clínica por la sedación y los efectos cognitivos. Debe considerarse una reducción de la dosis de buprenorfina.
Metadona, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de la metadona. Dado que dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) no han mostrado tener ningún efecto significativo en las concentraciones de metadona, no se espera interacción si la metadona se coadministra con atazanavir y ritonavir, en base a estos datos.	No es necesario un ajuste de dosis si la metadona se coadministra con atazanavir.
HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL		
Inhibidores PDE5		
Sildenafil	La coadministración con atazanavir puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los efectos adversos asociados al inhibidor de la PDE5.	No se ha establecido una dosis segura y eficaz en combinación con atazanavir, cuando sildenafil se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. El sildenafil está contraindicado

	El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o ritonavir.	cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (ver sección 4.3).
SEDANTES		
<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam y triazolam se metabolizan extensamente mediante el CYP3A4. La coadministración con atazanavir puede causar un aumento elevado en la concentración de estas benzodiazepinas. No se ha estudiado la interacción para la coadministración de atazanavir con benzodiazepinas. En base a los datos observados con otros inhibidores del CYP3A4, es de esperar que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Los datos sobre la utilización concomitante de midazolam por vía parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible incremento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.	La administración de forma conjunta de atazanavir con triazolam o con midazolam por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3), mientras que se debe tener precaución con la administración de forma conjunta de atazanavir y midazolam por vía parenteral. Si atazanavir se coadministra con midazolam por vía parenteral, debe realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en un establecimiento similar que asegure una estrecha monitorización clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam

En caso de que se retire el ritonavir de la pauta posológica recomendada de atazanavir potenciado. Se aplicarían las mismas recomendaciones para interacciones entre medicamentos excepto:

- Que no se recomienda la administración de forma conjunta con tenofovir, boceprevir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, inhibidores de la bomba de protones y buprenorfina.
- Que no se recomienda la administración de forma conjunta con famotidina, pero si fuera necesario, atazanavir sin ritonavir se debe administrar, o bien 2 horas después de famotidina o 12 horas antes. La dosis única de famotidina no debe superar los 20 mg, y la dosis diaria total de famotidina no debe superar los 40 mg.
- La necesidad de considerar que:
 - La administración de forma conjunta de voriconazol y Atazanavir sin ritonavir puede afectar a las concentraciones de atazanavir.
 - La administración de forma conjunta de fluticasona y Atazanavir sin ritonavir puede aumentar las concentraciones de fluticasona respecto a las de fluticasona administrada sola.

- Si se administra un anticonceptivo oral con Atazanavir sin ritonavir, se recomienda que el anticonceptivo oral no contenga más de 30 µg de etinilestradiol.
- No se requiere ajuste de la dosis de lamotrigina.

Interacciones en población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Atazanavir ha sido evaluada en terapia de combinación con otros medicamentos antirretrovirales en ensayos clínicos controlados realizados en 1.806 pacientes adultos tratados con Atazanavir 400 mg una vez al día (1.151 pacientes, 52 semanas de duración media y 152 semanas de duración máxima) o Atazanavir 300 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día (655 pacientes, 96 semanas de duración media y 108 semanas de duración máxima).

Las reacciones adversas fueron consistentes entre los pacientes que recibieron Atazanavir 400 mg una vez al día y los pacientes que recibieron Atazanavir 300 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día, excepto la ictericia y los niveles elevados de bilirrubina total, que fueron notificados con más frecuencia con Atazanavir más ritonavir.

Entre los pacientes que recibieron Atazanavir 400 mg una vez al día o Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día, las únicas reacciones adversas de cualquier importancia notificadas con mucha frecuencia con al menos una posible relación con pautas posológicas que contienen Atazanavir y uno o varios ITIANs fueron náuseas (20%), diarrea (10%), e ictericia (13%). Entre los pacientes que recibieron Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg, la frecuencia de ictericia fue del 19%. En la mayoría de los casos, la ictericia fue notificada de unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento.

Tabla 2 de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de Atazanavir se basa en los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. La frecuencia se define utilizando la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$). Las reacciones

adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	poco frecuentes	disminución de peso, aumento de peso, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	poco frecuentes	depresión, desorientación, ansiedad, insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	dolor de cabeza
	poco frecuentes	neuropatía periférica, síncope, amnesia, mareos, somnolencia, disgeusia
Trastornos oculares	frecuentes	ictericia ocular
Trastornos cardiacos	poco frecuentes	torsades de pointes ^a
	Raras	prolongación del QTc ^a , edema, palpitaciones
Trastornos vasculares	poco frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia
	poco frecuentes	pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, estomatitis aftosa, flatulencia, sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	frecuentes	Ictericia
	poco frecuentes	hepatitis, colelitiasis ^a , colestasis ^a
	Raras	hepatoesplenomegalia, colecistitis ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	Rash
	poco frecuentes	eritema multiforme ^{a,b} , erupciones cutáneas tóxicas ^{a,b} , síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ^{a,b} , angioedema ^a , urticaria, alopecia, prurito
	raras	síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ^{a,b} , rash vesiculobullosos, eccema, vasodilatación
Trastornos	poco frecuentes	atrofia muscular, artralgia,

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	mialgia Miopatía
	poco frecuentes	nefrolitiasis , hematuria, proteinuria, polaquiuria, nefritis intersticial
Trastornos renales y urinarios	Raras	dolor renal
	poco frecuentes	Ginecomastia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	frecuentes	Fatiga
	poco frecuentes	dolor torácico, malestar, fiebre, astenia
	raras	marcha anormal

^a Estas reacciones adversas fueron identificadas a través de los sistemas de vigilancia postcomercialización, sin embargo, las frecuencias se han estimado con un cálculo estadístico en base al número total de pacientes expuestos a Atazanavir en los ensayos clínicos aleatorizados controlados y otros ensayos clínicos disponibles (n = 2321).

^b Ver descripción de las reacciones adversas seleccionadas para más detalle.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Rash y síndromes asociados

Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con Atazanavir.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con el uso de Atazanavir.

Alteraciones de laboratorio

La alteración de laboratorio notificada con más frecuencia en pacientes que recibieron pautas posológicas de tratamiento conteniendo Atazanavir y uno o más ITIANs fue el aumento de la bilirrubina total notificada predominantemente como elevación de bilirrubina indirecta [no conjugada] (87% Grado 1, 2, 3 ó 4). Se observó elevación de bilirrubina total Grado 3 ó 4 en un 37% (6% Grado 4). Entre los pacientes pretratados con Atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día durante una duración media de 95 semanas, un 53% presentó elevaciones de bilirrubina total Grado 3-4. Entre los pacientes naive tratados con Atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día durante una duración media de 96 semanas, un 48% presentó elevaciones de bilirrubina total Grado 3-4.

Otras alteraciones de laboratorio clínicamente significativas (Grado 3 ó 4) notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron pautas posológicas conteniendo Atazanavir y uno ó mas ITIANs incluyeron: elevación de creatinquinasa (7%), elevación de alanina aminotransferasa/transaminasa glutámicapirúvica sérica (ALT/SGPT) (5%), descenso de los neutrófilos (5%), elevación de aspartato aminotransferasa/transaminasa glutámica-oxaloacética sérica (AST/SGOT) (3%), y elevación de lipasa (3%).

El 2% de los pacientes tratados con Atazanavir experimentaron elevaciones de ALT/AST Grado 3-4 y de bilirrubina total Grado 3-4.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

Entre los 1.151 pacientes que recibieron atazanavir 400 mg una vez al día, 177 estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica, y entre los 655 pacientes que recibieron atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día, 97 pacientes estaban coinfectados con hepatitis B ó C crónica. Los pacientes coinfectados presentaron más probabilidad de aumento de los niveles basales de transaminasas hepáticas que aquellos sin hepatitis viral crónica. No se observaron diferencias en la frecuencia de aumento de bilirrubina

entre estos pacientes y aquellos que no presentaban hepatitis viral. La frecuencia de tratamiento para los nuevos casos de hepatitis o elevaciones de transaminasas en pacientes coinfectados fue comparable entre Atazanavir y otras pautas posológicas comparadoras.

Condición de Venta: con formula facultativa.

Adicionalmente, revisada la documentación allegada la Sala recomienda al interesado:

- **Ajustar las Contraindicaciones a las aprobadas en la presente Acta.**
- **Corregir errores de sintaxis y traducción para no generar confusión, en la secciones correspondientes a Advertencias y precauciones y Reacciones Adversas, por ejemplo:**
 - **"Sarpullido y síndromes asociados: ...Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes recibiendo sulfato de atazanavir. Los pacientes deben ser avisados de los signos y síntomas y monitoreados de cerca por reacciones en la piel. El sulfato de atazanavir debe ser discontinuado si se desarrolla sarpullido severo".**
 - **"Embarazo: ...No es conocido si el sulfato de atazanavir administrado a la madre durante el embarazo exacerbará hiperbilirrubinemia fisiológica y llevará a kernicterus en neonatos e infantes".**
 - **"Fertilidad: En un estudio no clínico de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual sin efectos en el apareamiento o fertilidad".**
- **Ajustar la Posología y vía de administración a la aprobada en la presente Acta, en el sentido.**
- **Modificar la posología para pacientes con insuficiencia hepática así:**
 - **"Insuficiencia hepática: Atazanavir con ritonavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Atazanavir con ritonavir se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Atazanavir con ritonavir no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. En caso de que se retire el ritonavir de la pauta posológica inicial recomendada potenciada con ritonavir, Atazanavir sin potenciar se podría mantener en pacientes con insuficiencia hepática leve a una dosis de 400 mg, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada con una dosis reducida de 300 mg una vez al día con alimentos. Atazanavir sin**

potenciar no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave".

- **Corregir la ortografía en el método de administración, así:**
 - "para administración oral. Las cápsulas deben ser ingeridas enteras".
- **Ajustar las Interacciones a las aprobadas en la presente Acta, en el sentido de modificar el texto en las Recomendaciones sobre co-administración con Voriconazol en la Tabla 1: Interacciones entre atazanavir y otros productos medicinales, así:**
 - "...Por lo tanto, si la combinación es inevitable, las recomendaciones según el status del CYP2C19 son las siguientes:
 - en pacientes con al menos un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica por la pérdida de eficacia tanto de voriconazol (signos clínicos) como de atazanavir (respuesta virológica).
 - en pacientes sin un alelo CYP2C19 funcional, se recomienda realizar una estrecha monitorización clínica y de laboratorio por las reacciones adversas asociadas a voriconazol. Si no es posible realizar la determinación del genotipo, se debe realizar una completa monitorización de la seguridad y eficacia"

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 3.2. al 3.16., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 03 de mayo de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.
Miembro SEMPB Comisión Revisora



JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora