

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 15

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

13, 14, 15 Y 16 DE JUNIO DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
 - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INLCUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 12 de 2016 SEMPB
Acta No. 13 Primera parte de 2016 SEMPB
Acta No. 13 Segunda parte de 2016 SEMPB
Acta No. 14 de 2016 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de acuerdo a las funciones otorgadas en el Acuerdo 003 de 2014, atendiendo a recomendaciones de la Organización Panamericana de Salud – OPS y teniendo en cuenta lo establecido en la conferencia Internacional de Armonización - ICH E2E: Pharmacovigilance planning, en el que se recomienda un plan selectivo de acción de seguridad tendiente a minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, y que la RED PARF en el documento técnico No. 5 incluye la gestión del riesgo para anticiparse a la presentación de los riesgos, se considera necesario que se presente el plan de gestión de riesgos (PGR) junto con la solicitud de evaluación farmacológica. Con el fin de hacer graduar esta exigencia, la Sala considera que esta solicitud debe hacerse exigible inicialmente para las moléculas nuevas que se presenten en el país.

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. CEFDIAL

Expediente : 20108329

Radicado : 2016051820
Fecha : 20/04/2016
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Syntofarma S.A.

Composición:

Cefdinir 125 mg
Cefdinir 250 mg.

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión

Indicaciones: Tratamiento de infecciones producidas por gérmenes sensibles (neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones de bronquitis aguda, sinusitis aguda, faringitis/tonsilitis, otitis media, infecciones de la piel).

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

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

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

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

Hay, sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Después de la administración de dosis únicas de 600 mg el cefdinir no fue detectado en la leche humana.

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

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos, 5.093 pacientes adultos y adolescentes fueron tratados con la dosis recomendada de cápsulas de cefdinir (600 mg / día). La mayoría de los eventos adversos fueron leves y autolimitados. No se registraron muertes o discapacidades permanentes se atribuyeron a cefdinir. Ciento cuarenta y siete de 5093 (3%) pacientes la medicación interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos, principalmente trastornos gastrointestinales, por lo general diarrea o náuseas. Diecinueve de 5093 (0,4%) pacientes se suspendió debido una erupción relacionada con la administración cefdinir.

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

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

Interacciones:

La administración concomitante de 300 mg de cápsulas de cefdinir con 30 ml Maalox® TC suspensión reduce la tasa (C_{max}) y la extensión (AUC) de la absorción en aproximadamente un 40%. El tiempo para alcanzar la C_{max} también se prolonga por 1 hora. No hay efectos significativos sobre la farmacocinética del cefdinir si el antiácido es administrado 2 horas antes o 2 horas después de cefdinir.



CO-SC-7341-1

Tipo de Infección	Dosis	Duración
Neumonía adquirida de la comunidad	7 mg/kg cada 12 horas o 14 mg/kg cada 24 horas	10 días
Sinusitis maxilar	7 mg/kg cada 12 horas o 14 mg/kg cada 24 horas	10 días
Faringitis/tonsilitis	7 mg/kg cada 12 horas o 14 mg/kg cada 24 horas	5 a 10 días
Infecciones de la piel	7 mg/kg cada 12 horas	10 días

En pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, la dosis de cefdinir debe ser de 300 mg una vez al día

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que la información presentada es completa tratándose de un medicamento nuevo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar, de acuerdo con el artículo 27 del Decreto 677 de 1995 la información sobre estudios preclínicos y estudios clínicos I, II y III.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe allegar información clínica pos comercialización teniendo en cuenta que el producto lleva varios años en el mercado internacional y fue discontinuado en algunos países.

La anterior información debe estar actualizada y debe destacar el papel que tiene el principio activo Cefdinir en el panorama terapéutico anti infeccioso actual.

3.1.1.2. FERPLEX

Expediente : 20108339
Radicado : 2016051914

Fecha : 20/04/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Italfármaco S.A.

Composición: Cada 15 mL contiene hierro proteinsuccinilato 800 mg equivalente a Fe^{+3} 40 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Tratamiento de estados carenciales de hierro y de la anemia ferropénica, en adultos y en niños, por deficiente aporte o absorción de hierro, por pérdidas hemorrágicas crónicas o en situaciones en las que hay un aumento de demandas como el embarazo o la lactancia.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a las proteínas de la leche ya que contiene caseína y pueden producirse reacciones alérgicas.

No deben tomar este medicamento pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, ya que contiene sorbitol.

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemosiderosis y hemocromatosis.

Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica.

Pancreatitis y cirrosis hepática debida a hemocromatosis.

Precauciones y Advertencias:

En caso de deficiencia de hierro ó anemia, debe establecerse la causa antes de iniciar el tratamiento, que deberá supervisarse por un médico.

Información importante sobre algunos componentes de Ferplex 40 mg solución oral:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo sal de sodio (E-217) y parahidroxibenzoato de metilo sal de sodio (E-219).

Reacciones adversas:

En pacientes tratados con Ferplex 40 mg solución oral se han observado las siguientes reacciones adversas.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, irritación gastrointestinal, náuseas, estreñimiento o diarrea, que suelen desaparecer rápidamente tras la disminución de la dosis o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones alérgicas.
Puede producirse un oscurecimiento de las heces debido a la excreción del hierro.

Interacciones:

Los derivados del hierro pueden reducir la absorción ó biodisponibilidad de las tetraciclinas, quinolonas, micofenilato mofetilo, bifosfonatos, penicilamina, hormonas tiroideas, levodopa, carbidopa, α -metildopa.

La administración de Ferplex 40 se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de cualquiera de estos medicamentos.

La absorción del hierro puede incrementarse por la administración simultánea de 200 mg de ácido ascórbico y reducirse con la administración simultánea de antiácidos, colestiramina o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc) El cloranfenicol también puede retrasar la respuesta terapéutica al tratamiento con hierro.

Las sustancias que pueden formar complejos con el hierro como los fosfatos, fitatos y oxalatos contenidos en algunos alimentos vegetales y en la leche, café y té inhiben la absorción del hierro, por lo que debería espaciarse la administración de Ferplex 40 al menos 2 horas de la toma de cualquiera de estos alimentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Según criterio médico. Se recomienda la siguiente posología:

Adultos:

De 1 a 2 viales bebibles al día (equivalentes a 40-80 mg de Fe^{3+}), preferiblemente antes de las comidas.

Niños:

Administrar 1,5 ml de solución/kg de peso/día (equivalente a 4 mg de Fe^{3+} /kg/día), repartido en dos tomas, preferiblemente antes de las comidas.

El contenido del vial puede diluirse con agua, según las preferencias del paciente.

Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse hasta reponer las reservas de hierro corporal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Noviembre 2009

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

Composición: Cada 15 mL contiene hierro proteinsuccinilato 800 mg equivalente a Fe^{+3} 40 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Tratamiento de estados carenciales de hierro y de la anemia ferropénica, en adultos y en niños, por deficiente aporte o absorción de hierro, por pérdidas hemorrágicas crónicas o en situaciones en las que hay un aumento de demandas como el embarazo o la lactancia.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a las proteínas de la leche ya que contiene caseína y pueden producirse reacciones alérgicas.

No deben tomar este medicamento pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, ya que contiene sorbitol.

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemosiderosis y hemocromatosis.

Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica.

Pancreatitis y cirrosis hepática debida a hemocromatosis.

Precauciones y Advertencias:

En caso de deficiencia de hierro ó anemia, debe establecerse la causa antes de iniciar el tratamiento, que deberá supervisarse por un médico.

Información importante sobre algunos componentes de Ferplex 40 mg solución oral:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo sal de sodio (E-217) y parahidroxibenzoato de metilo sal de sodio (E-219).

Reacciones adversas:

En pacientes tratados con Ferplex 40 mg solución oral se han observado las siguientes reacciones adversas.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, irritación gastrointestinal, náuseas, estreñimiento o diarrea, que suelen desaparecer rápidamente tras la disminución de la dosis o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones alérgicas. Puede producirse un oscurecimiento de las heces debido a la excreción del hierro.

Interacciones:

Los derivados del hierro pueden reducir la absorción ó biodisponibilidad de las tetraciclinas, quinolonas, micofenilato mofetilo, bifosfonatos, penicilamina, hormonas tiroideas, levodopa, carbidopa, α -metildopa.

La administración de Ferplex 40 se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de cualquiera de estos medicamentos.

La absorción del hierro puede incrementarse por la administración simultánea de 200 mg de ácido ascórbico y reducirse con la administración simultánea de antiácidos, colestiramina o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc) El cloranfenicol también puede retrasar la respuesta terapéutica al tratamiento con hierro.

Las sustancias que pueden formar complejos con el hierro como los fosfatos, fitatos y oxalatos contenidos en algunos alimentos vegetales y en la leche, café y té inhiben la absorción del hierro, por lo que debería espaciarse la administración de Ferplex 40 al menos 2 horas de la toma de cualquiera de estos alimentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Según criterio médico. Se recomienda la siguiente posología:

Adultos:

De 1 a 2 viales bebibles al día (equivalentes a 40-80 mg de Fe^{3+}), preferiblemente antes de las comidas.

Niños:

Administrar 1,5 ml de solución/kg de peso/día (equivalente a 4 mg de Fe3+/kg/día), repartido en dos tomas, preferiblemente antes de las comidas.

El contenido del vial puede diluirse con agua, según las preferencias del paciente.

Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse hasta reponer las reservas de hierro corporal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Noviembre 2009, para el producto de la referencia.

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

3.1.1.3. NINLARO

Expediente : 20101199
Radicado : 2015144332
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Takeda S.A.S
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición: Cada capsula contiene 5.7 mg, 4.3 mg o 3.3 mg de Ixazomib Citrato equivalente a 4 mg, 3 mg, o 2.3 mg de Ixazomib.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Ixazomib está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:

Las mujeres deben evitar quedar en embarazo mientras que son tratadas con Ixazomib.

Ixasomib es usado en combinación con lenalidomida. Refiérase a la información del producto lenalidomida acerca de la contraindicación del uso de lenalidomida durante el embarazo

Trombocitopenia:

Trombocitopenia ha sido reportada con Ixazomib con nadir de plaquetas normalmente se produce entre los días 14 a 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación los niveles basales para el inicio del próximo ciclo.

2% de los pacientes en el régimen de Ixazomib y 1% de los pacientes en el régimen de placebo tuvieron un recuento de plaquetas $\leq 10.000 / \text{mm}^3$ durante el tratamiento. Menos de 1% de los pacientes en ambos regímenes tuvieron un recuento de plaquetas $\leq 5.000 / \text{mm}^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia resultó en la interrupción de uno o más de los tres medicamentos en $<1\%$ de los pacientes en el régimen de Ixazomib y 2% de los pacientes en el régimen de placebo. La trombocitopenia no dio lugar a un aumento de los eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Monitoree el recuento de plaquetas por lo menos mensualmente durante el tratamiento con Ixazomib. Considere un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información del producto lenalidomida. El manejo de la trombocitopenia se realiza con modificaciones de la dosis y transfusiones de plaquetas de acuerdo a guías de manejo estándar.

Toxicidades gastrointestinales:

Náuseas, vómitos y diarrea leve han sido reportados con ixazomib, ocasionalmente se requiere el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos, y cuidado de soporte. Diarrea dio lugar a la interrupción de uno o más de los tres medicamentos en 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y $<1\%$ de los pacientes en el régimen de placebo. Ajustar la dosificación para síntomas severos.

Reacciones adversas:

La población de seguridad del estudio clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, incluyó 720 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario, quienes recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen ixazomib; N = 360) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 360).

Las reacciones adversas más frecuentes en el régimen de ixazomib ($\geq 20\%$) fueron diarrea, estreñimiento, trombocitopenia, neuropatía periférica, náuseas, edema periférico, vómitos y dolor de espalda. Reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$

de los pacientes incluyen trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, uno o más de los tres fármacos se interrumpió en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib

Interacciones:

Inductores potentes del CYP3A:

No se recomienda la administración concomitante de ixazomib con inductores potentes del CYP3A.

Dosificación y Grupo Etario:

Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona:

La dosis inicial recomendada de ixazomib es 4 mg (una cápsula) administrada por vía oral una vez por semana en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg diarios en los días 1 al 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1.000 / \text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75.000 / \text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas o perdidas:

En el caso de que una dosis de ixazomib se retrase o se pierda, la dosis debe ser tomada sólo si la dosis siguiente es ≥ 72 horas de distancia. Una dosis perdida no debe tomarse dentro de las 72 horas de la dosis siguiente. Una doble dosis no debe ser tomada para compensar la dosis olvidada.

Si un paciente vomita después de tomar una dosis, el paciente no debe repetir la dosis, sino que debe reanudar la dosificación en el momento de tomar la próxima dosis.

Poblaciones especiales de pacientes:

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib para los pacientes mayores de 65 años de edad a partir de los resultados de análisis farmacocinética.

En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y la eficacia entre los pacientes menores de 65 años de edad y los pacientes de 65 años de edad o más.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de ixazomib en niños menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia hepática leve en base a los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. Se recomienda una dosis inicial menor de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa en base a los resultados de un estudio farmacocinética.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Ixazomib no es dializable, por lo que se puede administrar sin tener en cuenta el momento de la diálisis.

Método de Administración:

Ixazomib debe tomarse aproximadamente a la misma hora en los días 1, 8 y 15, al menos una hora antes o por lo menos dos horas después de las comidas. La cápsula debe tragarse entera con agua. La cápsula no debe ser aplastada, masticada o abierta.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003449 generado por conceto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.12., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002

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

3.1.1.4. ZURAMPIC® 200 mg

Expediente : 20100484
Radicado : 2015137164/2015152598
Fecha : 22/04/2016
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.
Fabricante : AstraZeneca AB

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de lesinurad

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa para el tratamiento crónico de hiperuricemia asociada a gota en pacientes que no han alcanzado los niveles séricos esperados de ácido úrico únicamente con el inhibidor de la xantina oxidasa.

Para uso en adultos de 18 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa, enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis.

Síndrome de lisis tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar lesinurad y monitorearla periódicamente.

Use con precaución en pacientes con DepCr entre 30mL/min y 45mL/min.

Pueden observarse incrementos transitorios de la creatinina sérica.

Se debe considerar suspender el tratamiento si la creatinina se eleva más de 2 veces el valor pre-tratamiento o en caso de síntomas que puedan indicar nefropatía aguda de

ácido úrico; no reiniciar a menos que la anormalidad en la creatinina sérica se deba a motivos no relacionados con lesinurad.

No usar como monoterapia.

Pueden ocurrir ataques agudos de gota al inicio del tratamiento; se recomienda profilaxis de los ataques con colchicina o AINES por min 5 meses después de iniciar Lesinurad.

Usese con precaución con terapia concomitante con inhibidores moderados de la CYP2C9.

Lesinurad puede reducir la eficacia de sustratos de la CYP3A.

No debe administrarse con inhibidores de la hidrolasa epóxido.

Mujeres que toman anticoncepción hormonal, deben practicar métodos adicionales de anticoncepción.

Evite el uso durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Se evaluó la seguridad de lesinurad en 1331 pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg o 400 mg en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat, y se basó en datos de tres estudios clínicos con una duración media del tratamiento de 11.3 meses. Además, se evaluó la seguridad en un estudio de monoterapia de 6 meses con Zurampic® 400 mg

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg en combinación con alopurinol a dosis de 200 mg a 900 mg diarios, o febuxostat a una dosis de 80 mg una vez al día. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con los siguientes criterios: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10.000$).

Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic® es 200 mg una vez al día. La Tabla 1 resume las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de estudios con lesinurad.

Tabla 1 Reacciones adversas según Clase de Sistema Orgánico y frecuencia

SOC MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia Global
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Influenza	Común
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza	Común
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Común
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Falla renal*	No común
	Insuficiencia renal	No común
	Nefrolitiasis	No común
<i>Investigaciones</i>	Aumento de creatinina en sangre	Común

* Incluye los términos preferidos: falla renal, falla renal crónica y falla renal aguda.

Descripción de reacciones adversas selectas:

Eventos renales:

Lesinurad causa un incremento en la excreción de ácido úrico renal, que puede conducir a incrementos transitorios en la creatinina sérica, reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y cálculos renales. Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic® es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa.

En tres estudios de 12 meses placebo-controlados de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa versus un inhibidor de xantina oxidasa solo (placebo), ocurrieron elevaciones de la creatinina sérica del doble o más con respecto al nivel basal en 1.8% de pacientes tratados con Zurampic® 200 mg, 6.7% de pacientes que recibieron Zurampic® 400 mg y 0% de los que recibieron placebo. Estas elevaciones generalmente se resolvieron, en su mayoría sin interrupción del tratamiento. Se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal (siendo la creatinina en sangre elevada la más frecuente) en pacientes tratados con ZURAMPIC® 200 mg (5.7%) y Zurampic® 400 mg (11.8%) comparados con placebo (4.5%), dando como resultado la discontinuación del tratamiento en 1.2%, 3.3% y 1%, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema renal fue similar a través de todos los grupos de tratamiento: Zurampic® 200 mg (12.7%), Zurampic® 400 mg (16.3%) y placebo (13.3%). Se reportaron reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal en pacientes tratados con Zurampic® 400 mg (1%) y placebo (0.4%), y en ningún paciente que recibió Zurampic® 200 mg.

Incluyendo los estudios de extensión de combinación a largo plazo, las incidencias de reacciones adversas serias, relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) por 100 pacientes-años de exposición fueron 0.6 y 1.5 para Zurampic® 200 mg y Zurampic® 400 mg en combinación con a inhibidor de xantina oxidasa, respectivamente.

En un estudio de 6 meses, doble-ciego, placebo-controlado, de monoterapia con lesinurad, se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) en 17.8% y 4.7% de pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 400 mg solo, y en ningún paciente que recibió placebo.

A los pacientes con historia de litiasis renal se les permitió ingresar a los estudios de 12 meses de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa. En estos estudios, se reportaron reacciones adversas relacionadas con cálculos renales (siendo la nefrolitiasis la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (0.6%), Zurampic® 400 mg (2.5%) y placebo (1.7%).

Interacciones:

Según estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos o pacientes con gota, lesinurad no tiene interacciones clínicamente significativas con colchicina, naproxeno, indometacina, atorvastatina, warfarina, repaglinida o tolbutamida.

Inhibidores de CYP2C9:

La exposición a lesinurad está aumentada cuando es coadministrado con inhibidores de CYP2C9. Zurampic® se debe usar con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados de CYP2C9 (por ej., fluconazol, amiodarona).

Sustratos de CYP3A:

En estudios de interacción conducidos en sujetos sanos con lesinurad y sustratos de CYP3A, lesinurad redujo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y amlodipino. Aunque no hubo interacción clínicamente significativa con atorvastatina, se pueden afectar los inhibidores de HMG-CoA reductasa que sean sensibles a sustratos de CYP3A. Se debe considerar la posibilidad de reducción de la eficacia de medicamentos concomitantes que sean sustratos de CYP3A y se debe monitorear su eficacia (por ej., niveles de presión arterial y colesterol).

Inhibidores de epóxido hidrolasa:

Estudios in vitro sugieren que lesinurad no es un inhibidor de la epóxido hidrolasa; sin embargo, los inhibidores de epóxido hidrolasa (por ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir con el metabolismo de lesinurad. Zurampic® no se debe administrar con inhibidores de epóxido hidrolasa.

Salicilatos:

Los salicilatos a dosis superiores a 325 mg por día pueden reducir el ácido úrico sérico, disminuyendo la actividad de lesinurad en combinación con alopurinol. No existen restricciones para las dosis de salicilatos de 325 mg o menos por día (por ej., para protección cardiovascular).

Anticonceptivos hormonales:

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas, e implantables, pueden no ser confiables cuando se coadministran con Zurampic®. Las mujeres deben adoptar métodos adicionales de anticoncepción y no confiar únicamente en la anticoncepción hormonal cuando estén tomando Zurampic®.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

La dosis recomendada de Zurampic® es 200 mg una vez al día en la mañana.

Las tabletas de Zurampic® se deben coadministrar con un inhibidor de xantina oxidasa inhibidor, por ej., alopurinol o febuxostat.

El nivel objetivo de ácido úrico sérico es menor de 6 mg/dL (360 µmol/L). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es menos de 5 mg/dL (300 µmol/L). La prueba para el nivel objetivo de ácido úrico sérico se puede realizar tan temprano como 4 semanas luego de iniciar tratamiento con Zurampic®.

Se recomienda profilaxis para los ataques de gota durante por lo menos 5 meses al iniciar el tratamiento.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Zurampic® no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina [CrCL] menor de 30 mL/min), con enfermedad renal terminal o en diálisis. Con base en su mecanismo de acción, lesinurad puede no ser efectivo en estos pacientes.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCL_r de 30-89 mL/min) comparados con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A y B). Lesinurad no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis basado en la edad.

Hiperuricemia secundaria:

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluyendo receptores de trasplante de órgano).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Use oral.

Zurampic® se debe tomar en la mañana con alimento y agua.

Zurampic® se debe tomar al mismo tiempo que la dosis matinal del inhibidor de xantina oxidasa. Si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de xantina oxidasa, también se debe interrumpir la administración de Zurampic®. Se debe informar a los pacientes que el incumplimiento con estas instrucciones puede incrementar el riesgo de eventos renales.

Se deben dar instrucciones a los pacientes de que permanezcan bien hidratados (por ej., 2 litros [68 onzas] de líquido por día).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003069 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.10., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
-Declaración como nueva entidad química según lo establecido en del Decreto 2085 de 2002
-Inserto Fuente: Doc ID-003028760. Versión 1.0. Basado en CPIL 16 Sep 2015.
-IPP Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Octubre/2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de lesinurad

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa para el tratamiento crónico de hiperuricemia asociada a gota en pacientes que no han alcanzado los niveles séricos esperados de ácido úrico únicamente con el inhibidor de la xantina oxidasa.

Para uso en adultos de 18 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa, enfermedad renal en etapa terminal o pacientes en diálisis.

Síndrome de lisis tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan.

Precauciones y Advertencias:

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar lesinurad y monitorearla periódicamente.

Use con precaución en pacientes con DepCr entre 30mL/min y 45mL/min.

Pueden observarse incrementos transitorios de la creatinina sérica.

Se debe considerar suspender el tratamiento si la creatinina se eleva más de 2 veces el valor pre-tratamiento o en caso de síntomas que puedan indicar nefropatía

aguda de ácido úrico; no reiniciar a menos que la anomalía en la creatinina sérica se deba a motivos no relacionados con lesinurad.

No usar como monoterapia.

Pueden ocurrir ataques agudos de gota al inicio del tratamiento; se recomienda profilaxis de los ataques con colchicina o AINES por min 5 meses después de iniciar Lesinurad.

Usese con precaución con terapia concomitante con inhibidores moderados de la CYP2C9.

Lesinurad puede reducir la eficacia de sustratos de la CYP3A.

No debe administrarse con inhibidores de la hidrolasa epóxido.

Mujeres que toman anticoncepción hormonal, deben practicar métodos adicionales de anticoncepción.

Evite el uso durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Se evaluó la seguridad de lesinurad en 1331 pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg o 400 mg en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat, y se basó en datos de tres estudios clínicos con una duración media del tratamiento de 11.3 meses. Además, se evaluó la seguridad en un estudio de monoterapia de 6 meses con Zurampic® 400 mg

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg en combinación con alopurinol a dosis de 200 mg a 900 mg diarios, o febuxostat a una dosis de 80 mg una vez al día. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con los siguientes criterios: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10.000$).

Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic® es 200 mg una vez al día. La Tabla 1 resume las reacciones adversas identificadas en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas luego de estudios con lesinurad.

Tabla 2 Reacciones adversas según Clase de Sistema Orgánico y frecuencia

SOC MedDRA	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia Global
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Influenza	Común
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza	Común
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Común
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Falla renal*	No común
	Insuficiencia renal	No común
	Nefrolitiasis	No común
<i>Investigaciones</i>	Aumento de creatinina en sangre	Común

* Incluye los términos preferidos: falla renal, falla renal crónica y falla renal aguda.

Descripción de reacciones adversas selectas:

Eventos renales:

Lesinurad causa un incremento en la excreción de ácido úrico renal, que puede conducir a incrementos transitorios en la creatinina sérica, reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y cálculos renales. Aunque se han estudiado otras dosis, la recomendada para Zurampic® es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa.

En tres estudios de 12 meses placebo-controlados de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa versus un inhibidor de xantina oxidasa solo (placebo), ocurrieron elevaciones de la creatinina sérica del doble o más con respecto al nivel basal en 1.8% de pacientes tratados con Zurampic® 200 mg, 6.7% de pacientes que recibieron Zurampic® 400 mg y 0% de los que recibieron placebo. Estas elevaciones generalmente se resolvieron, en su mayoría sin interrupción del tratamiento. Se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal (siendo la creatinina en sangre elevada la más frecuente) en pacientes tratados con ZURAMPIC® 200 mg (5.7%) y Zurampic® 400 mg (11.8%) comparados con placebo (4.5%), dando como resultado la discontinuación del tratamiento en 1.2%, 3.3% y 1%, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el sistema renal fue similar a través de

todos los grupos de tratamiento: Zurampic® 200 mg (12.7%), Zurampic® 400 mg (16.3%) y placebo (13.3%). Se reportaron reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal en pacientes tratados con Zurampic® 400 mg (1%) y placebo (0.4%), y en ningún paciente que recibió Zurampic® 200 mg. Incluyendo los estudios de extensión de combinación a largo plazo, las incidencias de reacciones adversas serias, relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) por 100 pacientes-años de exposición fueron 0.6 y 1.5 para Zurampic® 200 mg y Zurampic® 400 mg en combinación con a inhibidor de xantina oxidasa, respectivamente.

En un estudio de 6 meses, doble-ciego, placebo-controlado, de monoterapia con lesinurad, se reportaron reacciones adversas relacionadas con el sistema renal y reacciones adversas serias relacionadas con el sistema renal (incluyendo falla renal aguda transitoria) en 17.8% y 4.7% de pacientes que estaban recibiendo Zurampic® 400 mg solo, y en ningún paciente que recibió placebo.

A los pacientes con historia de litiasis renal se les permitió ingresar a los estudios de 12 meses de lesinurad en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa. En estos estudios, se reportaron reacciones adversas relacionadas con cálculos renales (siendo la nefrolitiasis la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic® 200 mg (0.6%), Zurampic® 400 mg (2.5%) y placebo (1.7%).

Interacciones:

Según estudios de interacción farmacológica en sujetos sanos o pacientes con gota, lesinurad no tiene interacciones clínicamente significativas con colchicina, naproxeno, indometacina, atorvastatina, warfarina, repaglinida o tolbutamida.

Inhibidores de CYP2C9:

La exposición a lesinurad está aumentada cuando es coadministrado con inhibidores de CYP2C9. Zurampic® se debe usar con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados de CYP2C9 (por ej., fluconazol, amiodarona).

Sustratos de CYP3A:

En estudios de interacción conducidos en sujetos sanos con lesinurad y sustratos de CYP3A, lesinurad redujo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y amlodipino. Aunque no hubo interacción clínicamente significativa con atorvastatina, se pueden afectar los inhibidores de HMG-CoA reductasa que sean sensibles a sustratos de CYP3A. Se debe considerar la posibilidad de reducción de

la eficacia de medicamentos concomitantes que sean sustratos de CYP3A y se debe monitorear su eficacia (por ej., niveles de presión arterial y colesterol).

Inhibidores de epóxido hidrolasa:

Estudios *in vitro* sugieren que lesinurad no es un inhibidor de la epóxido hidrolasa; sin embargo, los inhibidores de epóxido hidrolasa (por ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir con el metabolismo de lesinurad. Zurampic® no se debe administrar con inhibidores de epóxido hidrolasa.

Salicilatos:

Los salicilatos a dosis superiores a 325 mg por día pueden reducir el ácido úrico sérico, disminuyendo la actividad de lesinurad en combinación con alopurinol. No existen restricciones para las dosis de salicilatos de 325 mg o menos por día (por ej., para protección cardiovascular).

Anticonceptivos hormonales:

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas, e implantables, pueden no ser confiables cuando se coadministran con Zurampic®. Las mujeres deben adoptar métodos adicionales de anticoncepción y no confiar únicamente en la anticoncepción hormonal cuando estén tomando Zurampic®.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

La dosis recomendada de Zurampic® es 200 mg una vez al día en la mañana.

Las tabletas de Zurampic® se deben coadministrar con un inhibidor de xantina oxidasa inhibidor, por ej., alopurinol o febuxostat.

El nivel objetivo de ácido úrico sérico es menor de 6 mg/dL (360 µmol/L). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es menos de 5 mg/dL (300 µmol/L). La prueba para el nivel objetivo de ácido úrico sérico se puede realizar tan temprano como 4 semanas luego de iniciar tratamiento con Zurampic®.

Se recomienda profilaxis para los ataques de gota durante por lo menos 5 meses al iniciar el tratamiento.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Zurampic® no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina [CrCL] menor de 30 mL/min), con enfermedad renal terminal o en diálisis. Con base en su mecanismo de acción, lesinurad puede no ser efectivo en estos pacientes.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCL_r de 30-89 mL/min) comparados con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh clases A y B). Lesinurad no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Ancianos:

No se requiere ajuste de la dosis basado en la edad.

Hiperuricemia secundaria:

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluyendo receptores de trasplante de órgano).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Método de administración:

Uso oral.

Zurampic® se debe tomar en la mañana con alimento y agua.

Zurampic® se debe tomar al mismo tiempo que la dosis matinal del inhibidor de xantina oxidasa. Si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de xantina oxidasa, también se debe interrumpir la administración de Zurampic®. Se debe informar a los pacientes que el incumplimiento con estas instrucciones puede incrementar el riesgo de eventos renales.

Se deben dar instrucciones a los pacientes de que permanezcan bien hidratados (por ej., 2 litros [68 onzas] de líquido por día).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 2.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Fuente: Doc ID-003028760. Versión 1.0. Basado en CPIL 16 Sep 2015 y la IPP Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Octubre/2015, para el producto de la referencia.

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

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

3.1.1.5. PARSABIV® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20103275
Radicado : 2015165346 / 2016070553
Fecha : 20/12/2015
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Patheon Manufacturing Services LLC

Composición: Cada solución inyectable contiene 3,1 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 2,5 mg de etelcalcetida en 0,5 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 6,2 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 5 mg de etelcalcetida en 1 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 12,3 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 10 mg de etelcalcetida en 2 mL (5 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones: Parsabiv inyectable se suministra como vial de único uso (vidrio tipo I) con tapón (fluoropolímero laminado elastomérico) y un sello de aluminio con tapa de

protección contra el polvo flip-off que contiene 5 mg/mL de etelcalcetida como solución estéril, sin preservantes, lista para utilizar en las siguientes concentraciones y tamaños de empaque:

Concentración de la Dosis	Tamaño de Empaque
Vial de un solo uso de 2,5 mg/0,5 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 5 mg/1 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 10 mg/2 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades

Indicaciones: Parsabiv está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sometidos a hemodiálisis.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Parsabiv no debe iniciarse si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Hipersensibilidad

Parsabiv está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Hipocalcemia

Parsabiv disminuye el calcio sérico y puede producir hipocalcemia. El tratamiento con Parsabiv no debe iniciarse en pacientes con ERC que están recibiendo diálisis si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Se recomienda monitorear a los pacientes con relación a la ocurrencia de hipocalcemia. Se deben monitorear los niveles de calcio sérico antes de iniciar el tratamiento, dentro de la semana después del inicio o ajuste de la dosis y cada 4 semanas durante el tratamiento con Parsabiv. Las posibles manifestaciones de hipocalcemia incluyen parestesias, mialgias, espasmos musculares y convulsiones. Debe recomendarse a los pacientes contactar a un profesional de la salud si presentan síntomas de hipocalcemia.

Si se presentan disminuciones clínicamente significativas en el calcio sérico corregido, deberán tomarse medidas para aumentar los niveles de calcio sérico.

Arritmia Ventricular y Prolongación de QT Secundaria a Hipocalcemia

Las disminuciones en el calcio sérico pueden prolongar el intervalo QT, lo que potencialmente puede conllevar a arritmia ventricular. Mientras se está bajo tratamiento con Parsabiv se recomienda monitorear estrechamente los niveles de calcio sérico en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, antecedentes de prolongación de QT, antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado o muerte cardíaca súbita y otras condiciones que predisponen a la prolongación del intervalo QT y a la arritmia ventricular.

Convulsiones

El umbral de las convulsiones puede disminuirse por las reducciones significativas en los niveles del calcio sérico. Mientras esté recibiendo PARSABIV se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

Empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca

La disminución del desempeño miocárdico, hipotensión e insuficiencia cardíaca congestiva pueden asociarse con reducciones significativas en los niveles de calcio sérico. Los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de falla cardíaca congestiva deben monitorearse mientras se están tratando con Parsabiv®, ya que puede asociarse con reducciones en los niveles de calcio sérico.

Coadministración con Otros Productos

Los pacientes que están recibiendo Parsabiv no deben recibir cinacalcet HCl. La administración concurrente puede conllevar a hipocalcemia severa.

Administrar Parsabiv con precaución en pacientes que están recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico. Se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico.

Hueso Adinámico

Puede desarrollarse la enfermedad de hueso adinámico si los niveles de PTH se suprimen crónicamente por debajo de 100 pg/mL. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del rango objetivo recomendado, la dosis de esteroides de vitamina D y/o PARSABIV debe reducirse o se debe interrumpir el tratamiento. Después de la interrupción, reiniciar la terapia a una dosis menor para mantener la PTH en el rango objetivo

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada de PARSABIV para adultos es de 5 mg administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana. PARSABIV se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente. El calcio sérico corregido debe ser $\geq 8,3$ mg/dL antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv, antes del aumento de la dosis de Parsabiv, o al reinicio de Parsabiv después de interrumpir la dosis.

Parsabiv debe titularse de modo que las dosis se individualicen entre 2,5 mg y 15 mg. Parsabiv no debe administrarse con una frecuencia mayor a 3 veces por semana. Deberá medirse la hormona paratiroidea (PTH) después de 4 semanas de iniciar o ajustar la dosis de Parsabiv para determinar si es necesario ajustar la dosis. La dosis de Parsabiv puede aumentarse en incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no mayor a cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana hasta alcanzar el valor de PTH objetivo. Si la PTH es menor al rango objetivo, la dosis de Parsabiv debe reducirse o interrumpirse temporalmente. Si se interrumpe la dosis, Parsabiv deberá reiniciarse a una dosis menor hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo deseado.

El calcio sérico debe medirse dentro de 1 semana después del inicio o ajuste de la dosis de Parsabiv. Una vez la dosis de mantenimiento se ha establecido, deberá medirse el calcio sérico corregido aproximadamente cada 4 semanas. En caso de que se presenten disminuciones clínicamente significativas en los niveles de calcio sérico corregido menores de 8,3 mg/dL y/o se presenten síntomas de hipocalcemia, se recomienda el siguiente manejo:

Valor de Calcio Sérico Corregido o Síntomas Clínicos de Hipocalcemia	Recomendaciones
<8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y ≥7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	- Si se considera clínicamente indicado: - Empezar o aumentar suplementos de calcio, quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D - Aumentar la concentración del calcio en el líquido de diálisis
<7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o se presentan síntomas de hipocalcemia	- Interrumpir PARSABIV hasta que los niveles de calcio sérico corregido sean ≥ 8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presentes). - Si se considera clínicamente indicado: - Iniciar o aumentar suplementos de calcio, los quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D. - Aumentar la concentración de calcio en el líquido de diálisis. - Reiniciar PARSABIV a una dosis 5 mg menor

	que la última dosis administrada. Si la última dosis de PARSABIV administrada al paciente fue 2,5 mg o 5 mg, reiniciar a 2,5 mg una vez los niveles de calcio sérico corregido sean $\geq 8,3$ mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presente).
--	---

Si se omite un tratamiento de hemodiálisis programado regularmente, Parsabiv debe administrarse en el siguiente tratamiento de hemodiálisis a la misma dosis. No administrar las dosis omitidas. Si las dosis de Parsabiv se omiten durante más de 2 semanas, Parsabiv deberá administrarse a 5 mg (o 2,5 mg si esa era la última dosis administrada al paciente) y titular hasta alcanzar el valor de PTH deseado.

Parsabiv puede utilizarse solo o en combinación con esteroides de vitamina D y/o quelantes de fosfato.

Vía de Administración: Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente.

Interacciones: No existe riesgo conocido de interacción medicamentosa farmacocinética con etelcalcetida

Efectos Adversos: Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, diarrea, náusea, vómito, disminución del calcio en la sangre, hipocalcemia, hipercalemia, hipofosfatemia, espasmo muscular, mialgia, cefalea, parestesia, hipotensión

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración.
- Declarar como Nueva Entidad Química el principio activo Etelcalcetida y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085/2002.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto Versión 1 del 29 de octubre de 2015
- Aprobación Información para prescribir Versión 1 del 29 de octubre de 2015

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

interesado debe presentar los resultados de los estudios de seguridad y tolerabilidad en curso, teniendo en cuenta que en los estudios presentados se evidencia un mayor número de individuos que presentaron efectos adversos potencialmente serios como hipocalcemia seria y trastornos del ritmo cardiaco con respecto al comparador activo.

3.1.1.6. ZERBAXA®

Expediente : 20104180
Radicado : 2015171779 / 2016069880
Fecha : 18/12/2015 y 25/05/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : Merck Sharp & Dohme CORP.

Composición: Cada polvo para reconstituir contiene 1 g de Ceftolozan equivalente a 1,147 g de Ceftolozan sulfato y 0,5 g de Tazobactam equivalente a 0,537 g de Tazobactam sódico

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Presentaciones: Caja con un vial con polvo para reconstituir

Indicaciones: Zerbaxa®* (Ceftolozan y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius.

Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa.

Contraindicaciones: Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los principios activos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Precauciones y Advertencias: Función renal deteriorada

La dosis de Zerbaxa® se debe ajustar basada en la función renal.

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de cIAI, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a ≤ 50 mL/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina > 50 mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de Zerbaxa® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de Zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con Zerbaxa®, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a Zerbaxa®, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo Zerbaxa®, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del C. difficile.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zerbaxa®. En dichas circunstancias,

se debe considerar la discontinuación de la terapia con Zerbaxa® y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es poco probable que la prescripción de Zerbaxa® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación recomendada

El régimen de dosificación recomendado es Zerbaxa® 1,5 gramos (g) (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) para inyección administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y depuración de creatinina (CrCL por sus siglas en inglés) > 50 mL/min. La duración de la terapia se debe guiar por la severidad y el sitio de infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente (Tabla 1).

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) por infección en pacientes con CrCL superior a 50 mL/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (horas)	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	4-14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	7 días

*Utilizado en conjunto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas

Preparación de soluciones

Zerbaxa® no contiene un conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución de infusión.

Preparación de la dosis:

Reconstituir el vial con 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, y agitar suavemente hasta disolver. El volumen final es de aproximadamente 11,4 mL.

Precaución: La solución reconstituida no es para inyección directa.

Para preparar la dosis requerida, retire el volumen apropiado determinado en la Tabla 2 del vial reconstituido. Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP o dextrosa para inyección al 5%, USP.

Tabla: Preparación de la dosis

Dosis de ZERBAXA® (Ceftolozan y Tazobactam)	Volumen a retirar del vial reconstituido
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 mL
375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 mL
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 mL

Inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos para material particulado y decoloración previo a su uso. Las infusiones de Zerbaxa® varían desde soluciones transparentes e incoloras hasta soluciones que son transparentes y ligeramente amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9%, la solución de Zerbaxa® reconstituida se puede mantener hasta por 1 hora previo a la transferencia y la dilución en una bolsa de infusión apropiada.

Después de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%, Zerbaxa® es estable por 24 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente o 7 días cuando es almacenado en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F).

La solución de Zerbaxa® reconstituida o la infusión de Zerbaxa® diluida no se deben congelar.

Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de Zerbaxa® con otros medicamentos. Zerbaxa® no se debe mezclar con otros medicamentos o agregar físicamente a soluciones que contienen otros medicamentos.

Deterioro renal

El ajuste de la dosis se requiere para pacientes cuya depuración de creatinina es de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis renales se enumeran en la Tabla 3. Para pacientes con cambio en la función renal, monitorear la depuración de creatinina al menos diariamente y ajustar la dosis de Zerbaxa® en consecuencia.

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® en pacientes con deterioro renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Régimen de dosificación recomendado para ZERBAXA® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g)†
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis)

*Depuración de creatinina calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

†Todas las dosis de Zerbaxa® se administran durante 1 hora

Deterioro hepático

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: No se anticipan interacciones farmacológicas significativas entre Zerbaxa® y sustratos, inhibidores, e inductores de enzimas del citocromo P450 (CYPs) basado en los estudios *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios in vitro demostraron que el Ceftolozan, Tazobactam y el metabolito M1 del Tazobactam no inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 y no inducen el CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 en concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción farmacológica y los resultados indicaron que no se anticipan interacciones farmacológicas que involucren la inhibición del CYP1A2 y CYP3A4 por Zerbaxa®.

Ceftolozan y Tazobactam no fueron sustratos para P-gp o BCRP, y Tazobactam no fue un sustrato para OCT2, in vitro a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que el Ceftolozan no inhibe la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que ni Tazobactam ni el metabolito M1 de Tazobactam inhiben los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, o BSEP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. In vitro, el Tazobactam inhibió los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores IC₅₀ de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. La coadministración de Ceftolozan y Tazobactam con furosemida,

sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de la furosemida (razones medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C_{max} y ABC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben el OAT1 o OAT3 (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Tazobactam. La coadministración de Tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha demostrado que prolonga la vida media del Tazobactam en un 71%.

Efectos Adversos: Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacin 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino.

Tabla: Reacciones adversas que ocurrieron en el 1% de los pacientes que recibieron ZERBAXA® en los estudios clínicos de fase 3 por clasificación por sistema u órgano, término preferido e indicación

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA® (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA® (N=533) n (%)	Levofloxacin (N=535) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia†	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Trastornos cardiacos				
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Estreñimiento	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la infusión‡	7 (1,5)	11 (2,2)	3 (0,6)	6 (1,1)
Pirexia§	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Investigaciones				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Trastornos del metabolismo y nutrición				

Hipocalcemia [†]	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [#]	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Trastornos vasculares				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

* La dosis de Zerbaxa[®] para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, ZERBAXA[®] se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipocalcemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalcemia y disminución del potasio sanguíneo.

Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa[®] y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

Reacciones adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa[®] en una tasa menor al 1%:

Trastornos cardíacos: taquicardia, angina de pecho

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo parálisis

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por *Clostridium difficile*

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemiaa

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica del nuevo medicamento
- Información Para Prescribir Versión 11 2015
- Inserto Versión 11 2015
- Inclusión En Normas Farmacológicas
- Aprobación de nueva entidad química con protección de datos de prueba: Declaración como Nueva Entidad Química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

Composición: Cada polvo para reconstituir contiene 1 g de Ceftolozan equivalente a 1,147 g de Ceftolozan sulfato y 0,5 g de Tazobactam equivalente a 0,537 g de Tazobactam sódico

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Presentaciones: Caja con un vial con polvo para reconstituir

Indicaciones: Zerbaxa®* (Ceftolozan y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, y *Streptococcus salivarius*.

Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

Contraindicaciones: Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los principios activos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Precauciones y Advertencias: Función renal deteriorada

La dosis de Zerbaxa® se debe ajustar basada en la función renal.

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de cIAI, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a ≤ 50 mL/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina > 50 mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de Zerbaxa® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de Zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con Zerbaxa®, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas,

penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a Zerbaxa®, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo Zerbaxa®, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del *C. difficile*.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zerbaxa®. En dichas circunstancias, se debe considerar la descontinuación de la terapia con Zerbaxa® y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es poco probable que la prescripción de Zerbaxa® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación recomendada

El régimen de dosificación recomendado es Zerbaxa® 1,5 gramos (g) (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) para inyección administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y depuración de creatinina (CrCL por sus siglas en inglés) > 50 mL/min. La duración de la terapia se debe guiar por la severidad y el sitio de infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente (Tabla 1).

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) por infección en pacientes con CrCL superior a 50 mL/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (horas)	Duración del tratamiento
-----------	-------	------------	----------------------------	--------------------------

Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	4-14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	7 días

*Utilizado en conjunto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas

Preparación de soluciones

Zerbaxa® no contiene un conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución de infusión.

Preparación de la dosis:

Reconstituir el vial con 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, y agitar suavemente hasta disolver. El volumen final es de aproximadamente 11,4 mL.

Precaución: La solución reconstituida no es para inyección directa.

Para preparar la dosis requerida, retire el volumen apropiado determinado en la Tabla 2 del vial reconstituido. Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP o dextrosa para inyección al 5%, USP.

Tabla: Preparación de la dosis

Dosis de ZERBAXA® (Ceftolozan y Tazobactam)	Volumen a retirar del vial reconstituido
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 mL
375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 mL
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 mL

Inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos para material particulado y decoloración previo a su uso. Las infusiones de Zerbaxa® varían desde soluciones transparentes e incoloras hasta soluciones que son transparentes y ligeramente amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9%, la solución de Zerbaxa® reconstituida se puede mantener hasta por 1 hora previo a la transferencia y la dilución en una bolsa de infusión apropiada.

Después de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%, Zerbaxa® es estable por 24 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente o 7 días cuando es almacenado en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F).

La solución de Zerbaxa® reconstituida o la infusión de Zerbaxa® diluida no se deben congelar.

Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de Zerbaxa® con otros medicamentos. Zerbaxa® no se debe mezclar con otros medicamentos o agregar físicamente a soluciones que contienen otros medicamentos.

Deterioro renal

El ajuste de la dosis se requiere para pacientes cuya depuración de creatinina es de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis renales se enumeran en la Tabla 3. Para pacientes con cambio en la función renal, monitorear la depuración de creatinina al menos diariamente y ajustar la dosis de Zerbaxa® en consecuencia.

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® en pacientes con deterioro renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Régimen de dosificación recomendado para ZERBAXA® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g)†
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis)

*Depuración de creatinina calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

[†]Todas las dosis de Zerbaxa[®] se administran durante 1 hora.

Deterioro hepático

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: No se anticipan interacciones farmacológicas significativas entre Zerbaxa® y sustratos, inhibidores, e inductores de enzimas del citocromo P450 (CYPs) basado en los estudios in vitro e in vivo.

Los estudios in vitro demostraron que el Ceftolozan, Tazobactam y el metabolito M1 del Tazobactam no inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 y no inducen el CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 en concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción farmacológica y los resultados indicaron que no se anticipan interacciones farmacológicas que involucren la inhibición del CYP1A2 y CYP3A4 por Zerbaxa®.

Ceftolozan y Tazobactam no fueron sustratos para P-gp o BCRP, y Tazobactam no fue un sustrato para OCT2, in vitro a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que el Ceftolozan no inhibe la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que ni Tazobactam ni el metabolito M1 de Tazobactam inhiben los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, o BSEP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. In vitro, el Tazobactam inhibió los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores IC₅₀ de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. La coadministración de Ceftolozan y Tazobactam con furosemida, sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de la furosemida (razones medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C_{max} y ABC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben el OAT1 o OAT3 (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Tazobactam. La coadministración de Tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha demostrado que prolonga la vida media del Tazobactam en un 71%.

Efectos Adversos: Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacin 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino.

Tabla: Reacciones adversas que ocurrieron en el 1% de los pacientes que recibieron ZERBAXA® en los estudios clínicos de fase 3 por clasificación por sistema u órgano, término preferido e indicación

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA®* (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA®* (N=533) n (%)	Levofloxacina (N=535) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia [†]	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Estreñimiento	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la infusión [‡]	7 (1,5)	11 (2,2)	3 (0,6)	6 (1,1)
Pirexia [§]	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Investigaciones				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Hipocalcemia [¶]	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [#]	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Trastornos vasculares				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

* La dosis de Zerbaxa® para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, ZERBAXA® se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

- § **Pirexia** incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.
- ¶ **Hipocalemia** incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.
- # **Erupción cutánea** incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa® y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

Reacciones adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa® en una tasa menor al 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por Clostridium difficile

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N60

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 11 2015 y el inserto versión 11 2015, para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda no declarar el principio activo ceftolozan como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto la molécula tienen el mismo farmacóforo de las cefalosporinas ya aprobadas.

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

**3.1.1.7. FARYDAK® 10 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 15 mg CÁPSULAS
FARYDAK® 20 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20107051
Radicado : 2016035616
Fecha : 17/03/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Farmacéutica, S.A

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg, 20 mg y 30 mg de panobiniostat
Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Farydak® en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos 2 terapias previas incluyendo Bortezomib y un agente inmunomodulador.

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

Precauciones y Advertencias:

- Disminuciones en el hemograma: Es necesario efectuar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Farydak y durante el mismo. La cifra de trombocitos (plaquetas) debe ser $\geq 100 \times 10^9/l$ antes de iniciar el tratamiento o de comenzar cualquier ciclo terapéutico, y la cifra absoluta de neutrófilos debe ser $\geq 1,0 \times 10^9/l$ antes de iniciar el tratamiento.
- Hemorragia: Tanto los médicos como los pacientes deben estar informados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, sobre todo en los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes.

- Infección: Tanto los médicos como los pacientes deben estar al tanto del mayor riesgo de infección. No debe instaurarse un tratamiento con Farydak en pacientes con infecciones activas; es necesario tratar las infecciones en curso antes de comenzar el tratamiento con Farydak y supervisar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento. Ante un diagnóstico de infección, se debe instituir un tratamiento antiinfeccioso adecuado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Farydak.
- Trastornos gastrointestinales: Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar –y corregir, si estuviera clínicamente indicado– el volumen de líquido y la concentración sanguínea de electrolitos, especialmente de potasio, magnesio y fosfato, a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos.
- Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local. Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar un antidiarreico al paciente.
- Alteraciones electrocardiográficas: Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrolitos (p.ej., potasio, magnesio y fosfato) y del ECG. Farydak ha de usarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que corren un riesgo significativo de padecerla, como los pacientes con síndrome de QT largo o con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente importante. No se recomienda la coadministración de medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc.
- Hepatotoxicidad: Se debe vigilar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, se puede ajustar la dosis y se someterá a observación al paciente hasta que los valores se normalicen o regresen a los niveles preterapéuticos.
- Inductores potentes del CYP3A4: Pueden reducir la eficacia del panobinostat; debe evitarse su uso simultáneo.
- Población anciana: En los pacientes de más de 65 años de edad la supervisión debe ser más frecuente. Se debe considerar la conveniencia de un ajuste de dosis en los pacientes de edad igual o superior a 75 años.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad reproductora:

- Embarazo: Farydak sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.
- Lactancia: Se debe optar por amamantar (y no usar Farydak) o por usar Farydak (y no amamantar), tomando en consideración la importancia de este medicamento para la madre.

- Mujeres y hombres con capacidad reproductora: En las mujeres con capacidad reproductora y sexualmente activas debe realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Farydak, y se les debe recomendar el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con el fármaco y al menos durante 3 meses después de la última dosis. Los hombres sexualmente activos deben utilizar preservativos durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes. Las parejas femeninas de los varones sexualmente activos que reciban tratamiento deben usar también un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento y por espacio de seis meses después de que su pareja masculina haya dejado de tomar Farydak. A juzgar por los datos preclínicos, el tratamiento con Farydak puede menoscabar la fecundidad masculina.

Reacciones adversas:

- Muy frecuentes ($\geq 10\%$): Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, insomnio, cefalea, mareo, hipotensión, disnea, tos, diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, fatiga, astenia, edema periférico, pirexia, disminución de peso, falta de apetito.

-Frecuentes (1 a 10%): Choque septicémico, septicemia, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, colitis por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal, hematuria, infección de las vías urinarias, virosis, herpes bucal, otitis media, celulitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, candidiasis, hipotiroidismo, hiperglucemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquido, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hemorragia intracraneal, síncope, temblores, disgeusia, hemorragia conjuntival, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, hipertensión, hematoma, insuficiencia respiratoria, estertores, sibilancias, epistaxis, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia, disfunción hepática, lesiones cutáneas, exantema, eritema, hinchazón de articulaciones, incontinencia urinaria, escalofríos, malestar general, aumento de urea en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

-Infrecuente (0,1 a 1%): Choque hemorrágico, hematemesis, neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis, infarto de miocardio, hemorragia pulmonar, hemoptisis, colitis, dolor gastrointestinal, petequia.

Anomalías de laboratorio: -Muy frecuentes ($\geq 10\%$): Trombocitopenia, neutropenia, linfocitopenia, leucocitopenia, anemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, aumento de alanina-transaminasa (ALT o SGPT), aumento de aspartato-transaminasa (AST o SGOT), aumento de creatinina en sangre.

Interacciones:

♦Se debe contemplar una reducción de la dosis de Farydak cuando se emplea junto con inhibidores potentes del CYP3A, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el posaconazol y la nefazodona, entre otros. ♦No se debe consumir carambola (*Averrhoa carambola*), granada o jugo de granada ni pomelo o jugo de pomelo. ♦Hay que evitar la administración simultánea de sustratos sensibles del CYP2D6 (como la atomoxetina, la desipramina, el dextrometorfano, el metoprolol, el nebivolol, la perfenazina, la tolterodina y la venlafaxina, entre otros) o sustratos del CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico (como la tioridazina y la pimozida, entre otros). Si el uso simultáneo resulta inevitable, deberá supervisarse a los pacientes con frecuencia para identificar posibles reacciones adversas. ♦No se recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y de otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros)

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: ♦La dosis inicial recomendada de panobinostat (Farydak) es de 20 mg; se administra una vez al día por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir inicialmente 8 ciclos de tratamiento. Se recomienda que los pacientes con beneficio clínico continúen el tratamiento durante 8 ciclos adicionales. La terapia dura hasta 16 ciclos en total (48 semanas). ♦Las cápsulas de Farydak pueden tomarse con o sin alimentos. ♦Puede que sea necesario modificar la dosis o el régimen terapéutico en función de la tolerabilidad y las reacciones adversas del paciente. Si fuera necesario disminuir la dosis, esta se reducirá por escalones de 5 mg diarios. ♦La dosis se reduce a 10 mg cuando se administra simultáneamente con un inhibidor potente del CYP3A.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): ♦No se han realizado estudios, ni el uso de Farydak es pertinente en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Poblaciones especiales de pacientes: ♦Disfunción renal: Leve o grave: no requiere ningún ajuste. Nefropatía terminal o pacientes en diálisis: no se ha estudiado. ♦Disfunción hepática: Leve: dosis inicial de 15 mg. Moderada: dosis inicial de 10 mg. Grave: no se ha estudiado. Es necesario tener cautela y proceder a una vigilancia clínica estrecha de los acontecimientos adversos en los pacientes con disfunción hepática ♦Pacientes de edad avanzada: Pacientes de edad ≥ 65 años: no es necesario ajustar la dosis inicial. Pacientes de edad > 75 años: considerar la conveniencia de utilizar una dosis inicial de 15 mg y, si es tolerada, aumentarla a 20 mg en el segundo ciclo. Se debe supervisar con mayor frecuencia a los pacientes mayores de 65 años prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y los efectos adversos de tipo gastrointestinal.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto/Prospecto Internacional IPL .Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 4 de diciembre de 2015
- Información para prescribir (Hoja de datos Principal CDS . Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015, corr. el 2 de diciembre de 2015
- Información Sucinta BSS. Ref: 2015-PSB/GLC-0768-s Fecha de Distribución 15 de septiembre de 2015

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

3.1.1.8. GLUCARE®

Expediente : 20106807
 Radicado : 2016032507
 Fecha : 11/03/2016
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
 Fabricante : Athena Drug Delivery Solutions PVT LTD.

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

Forma farmacéutica: Tabletas de desintegración oral

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

1. Desordenes gastrointestinales:

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

2. Enfermedades hepáticas:

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

Precauciones:

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

Reacciones adversas:

Tracto gastrointestinal:

- La mayoría de los efectos secundarios comunes, se observan en hasta un 25% de los pacientes, e incluyen: heces blandas o diarrea, flatulencia, hinchazón, dolor o malestar abdominal, distensión abdominal y náuseas. Estos efectos secundarios son causados principalmente por carbohidratos no absorbidos en el intestino. Con la continuación de la terapia y mejoría de los pacientes, estos efectos secundarios disminuyen gradualmente. Sin embargo con voglibosa, no se altera la velocidad de vaciado gástrico. Estos efectos secundarios, a pesar de que se ven más con otros agentes α G1, tales como acarbosa, muestran una incidencia ligeramente inferior con voglibosa.

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

Hígado:

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

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

Sistema nervioso central:

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

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

Interacciones:

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

Medicamentos antidiabéticos e insulina:

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

B) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

3.1.1.9. KEVZARA®

Expediente : 20107438
Radicado : 2016040180
Fecha : 30/03/2016

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Winthrop Industries

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

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

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

Precauciones y Advertencias:

Precacuciones:

- Inmunosupresión

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

- Insuficiencia hepática

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

- Vacunación

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

Advertencias:

- Infecciones serias:

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

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

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

Reactivación Viral

Se reportó reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zoster en los estudios clínicos con Sarilumab. No se informaron casos

de reactivación de Hepatitis B en los estudios clínicos, sin embargo se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación.

- Parámetros de laboratorio:
- Neutrófilos

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

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

- Recuentos de plaquetas

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado en los estudios clínicos con la reducción en el recuento de plaquetas. La reducción de plaquetas no estaba asociada con eventos de sangrado.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm³. En los pacientes que desarrollan un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por mm³, discontinuar el tratamiento con Sarilumab. Monitorear las plaquetas 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en los recuentos de plaquetas.

- Enzimas hepáticas

El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con mayor incidencia de la elevación de las transaminasas. Las elevaciones eran transitorias y no provocaron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos. Se observó aumento de la frecuencia y de la magnitud de la elevación cuando se combinaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (ej. MTX) con Sarilumab.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) en pacientes con transaminasas elevadas, ALT o AST superiores a 1.5 x LSN. En los pacientes que desarrollan ALT elevada por encima de 5 x LSN, discontinuar el tratamiento con Kevzara® (Sarilumab).

- Monitorear los niveles de ALT y AST 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Si se indica clínicamente, considerar otras pruebas de función hepática como bilirrubina. Para las recomendaciones de ajuste de dosis con base en las elevaciones de transaminasas.

- Anormalidades de lípidos

Los niveles de lípidos pueden reducirse en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) estaba asociado con aumento de los parámetros lipídicos como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos

- Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Kevzara® (Sarilumab) y luego en intervalos de aproximadamente 6 meses.

- Tratar a los pacientes de acuerdo con las guías de manejo de la hiperlipidemia.

- Perforación gastrointestinal:

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos, principalmente como complicación de la diverticulitis. Usar el Sarilumab con cautela en pacientes con mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Evaluar inmediatamente a los pacientes con nuevos síntomas abdominales.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando sea aplicable:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$), que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada.

Las reacciones adversas más frecuentes (que ocurren al menos en el 3% de los pacientes tratados con Kevzara® en combinación con S-DMARD) observadas con Kevzara® en los estudios clínicos fueron neutropenia, ALT aumentada, eritema en el sitio de inyección e infecciones respiratorias superiores.

En la población controlada con placebo de 52 semanas, hubo discontinuación prematura a causa de reacciones adversas en el 12,6%, el 10,9% y el 4,7% de los pacientes tratados con Kevzara® 200 mg, Kevzara® 150 mg y placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas más comunes (>1%) que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada, que también incluyó los requisitos del protocolo para la discontinuación.

Interacciones:

- Uso concomitante con otros fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide:

La exposición a Kevzara® no fue afectada con la administración concomitante de Metotrexate. No se investigó Kevzara® en combinación con inhibidores de las proteínas cinasas Janus (JAK) o DMARD biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

- Interacciones con sustratos del CYP450:

Varios estudios *in vitro* y estudios humanos *in vivo* limitados demostraron que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente y que son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad de CYP así como en los pacientes con AR y por consiguiente aumenta los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6R α como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

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

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

- Vacunas vivas:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

Vía de Administración: Subcutánea, endovenoso

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Se otorgue Protección de Información No Divulgada
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Información para prescribir Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Instrucciones de uso Primera Versión 1.0 Fecha de Aprobación: 13-oct-2015

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

**3.1.1.10. EMLICITI™ (ELOTUZUMAB) 300mg/VIAL POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.
EMLICITI™ (ELOTUZUMAB) 400mg/VIAL POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.**

Expediente : 20099311
 Radicado : 2015126905
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
 Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Composición:

Cada vial contiene 300 mg de elotuzumab
Cada vial contiene 400 mg de elotuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Empliciti™, un anticuerpo inmunoestimulante dirigido a la proteína SLAMF7, está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido uno o más tratamientos previos: en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Contraindicaciones: Empliciti™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a elotuzumab o a cualquier componente del producto.

Dado que Empliciti™ está indicado para usar en combinación con lenalidomida y dexametasona, el médico debe consultar la información sobre prescripción de estos productos para obtener una descripción completa de las contraindicaciones antes de iniciar la terapia.

Precauciones y Advertencias:

Empliciti™ puede causar reacciones a la infusión. Se debe administrar premedicación antes de la infusión de Empliciti™. En caso de una reacción a la infusión $\geq$ a grado 2, se debe interrumpir la infusión de Empliciti™ y se deben instituir medidas médicas y de soporte apropiadas. Las reacciones a la infusión muy severas pueden requerir la discontinuación permanente de la terapia de Empliciti™ y la administración de tratamiento de emergencia. Los pacientes con reacciones a la infusión leves pueden recibir Empliciti a una velocidad de infusión reducida y bajo estrecho monitoreo.

Empliciti™ se usa en combinación con otros medicamentos; por lo tanto las advertencias y precauciones aplicables para usar dichos medicamentos también se aplican a la terapia en combinación con Empliciti™. Esto incluye el potencial riesgo de daño fetal, la presencia y transmisión por espermatozoides y sangre, y las prohibiciones contra la donación de sangre y/o espermatozoides. Se debe consultar la información completa sobre prescripción de todos los medicamentos usados en combinación con Empliciti™ antes de iniciar la terapia.

Empliciti™ sólo debe administrarse a una mujer embarazada si es claramente necesario. En madres lactantes se debe decidir si discontinuar la lactancia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas ocurridas con una frecuencia del 10% o mayor son fatiga, diarrea, pirexia, constipación, tos y neuropatía periférica.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas con Empliciti™. Sin embargo, Empliciti™ se usa en combinación con lenalidomida y dexametasona. Remítase a la información sobre prescripción de estos productos a fin de obtener las interacciones medicamentosas importantes.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Empliciti™ en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona es de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa cada semana durante los primeros dos ciclos, y luego cada 2 semanas como se describe a continuación. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Administrar la dexametasona de la siguiente manera:

- Los días en que se administra Empliciti™, administrar la dexametasona en una dosis oral de 28 mg entre 3 y 24 horas antes de Empliciti, más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de Empliciti.

Los días en que no se administra Empliciti™ pero hay una dosis de dexametasona programada (Días 8 y 22 del Ciclo 3 y todos los ciclos subsiguientes), administrar una dosis oral de 40 mg. Tabla 1: Cronograma posológico recomendado de Empliciti™ en combinación con lenalidomida y dexametasona

Ciclo	Ciclos 1 y 2 de 28 días				Ciclos 3+ de 28 días			
Día del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicación ^a	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
EMPLICITI™ (mg/kg) por vía intravenosa	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomida (25 mg) por vía oral	Días 1-21				Días 1-21			
Dexametasona ^b (mg) por vía oral	28	28	28	28	28	40	28	40
Dexametasona ^a (mg) por vía intravenosa	8	8	8	8	8		8	
Día del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22

^a De 45 a 90 minutos antes de la infusión de Empliciti™, premedicar con lo siguiente: 8 mg de dexametasona intravenosa, bloqueador H1: difenhidramina (25-50 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente; bloqueador H2: ranitidina (50 mg por vía intravenosa) o equivalente; acetaminofeno/paracetamol (650-1000 mg por vía oral).

^b Dexametasona oral (28 mg) tomada entre 3 y 24 horas antes de la infusión de Empliciti™.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003523 generado por concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2015, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto/Información para prescribir versión Noviembre 2015
- Información para el paciente versión Noviembre 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 28 de 2015, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 300 mg de elotuzumab

Cada vial contiene 400 mg de elotuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Empliciti™, un anticuerpo inmunoestimulante dirigido a la proteína SLAMF7, está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido uno o más tratamientos previos: en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Contraindicaciones: Empliciti™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a elotuzumab o a cualquier componente del producto.

Dado que Empliciti™ está indicado para usar en combinación con lenalidomida y dexametasona, el médico debe consultar la información sobre prescripción de estos productos para obtener una descripción completa de las contraindicaciones antes de iniciar la terapia.

Precauciones y Advertencias:

Empliciti™ puede causar reacciones a la infusión. Se debe administrar premedicación antes de la infusión de Empliciti™. En caso de una reacción a la infusión $\geq$ a grado 2, se debe interrumpir la infusión de Empliciti™ y se deben instituir medidas médicas y de soporte apropiadas. Las reacciones a la infusión muy severas pueden requerir la discontinuación permanente de la terapia de Empliciti™ y la administración de tratamiento de emergencia. Los pacientes con reacciones a la infusión leves pueden recibir Empliciti a una velocidad de infusión reducida y bajo estrecho monitoreo.

Empliciti™ se usa en combinación con otros medicamentos; por lo tanto las advertencias y precauciones aplicables para usar dichos medicamentos también se aplican a la terapia en combinación con Empliciti™. Esto incluye el potencial riesgo de daño fetal, la presencia y transmisión por esperma y sangre, y las prohibiciones contra la donación de sangre y/o esperma. Se debe consultar la información completa sobre prescripción de todos los medicamentos usados en combinación con Empliciti™ antes de iniciar la terapia.

Empliciti™ sólo debe administrarse a una mujer embarazada si es claramente necesario. En madres lactantes se debe decidir si discontinuar la lactancia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas ocurridas con una frecuencia del 10% o mayor son fatiga, diarrea, pirexia, constipación, tos y neuropatía periférica.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas con Empliciti™. Sin embargo, Empliciti™ se usa en combinación con lenalidomida y dexametasona. Remítase a la información sobre prescripción de estos productos a fin de obtener las interacciones medicamentosas importantes.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Empliciti™ en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona es de 10 mg/kg administrada por vía intravenosa cada semana durante los primeros dos ciclos, y luego cada 2 semanas como se describe a continuación. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Administrar la dexametasona de la siguiente manera:

- Los días en que se administra Empliciti™, administrar la dexametasona en una dosis oral de 28 mg entre 3 y 24 horas antes de Empliciti, más 8 mg por vía intravenosa entre 45 y 90 minutos antes de Empliciti.

Los días en que no se administra Empliciti™ pero hay una dosis de dexametasona programada (Días 8 y 22 del Ciclo 3 y todos los ciclos subsiguientes), administrar una dosis oral de 40 mg.

Tabla 1: Cronograma posológico recomendado de Empliciti™ en combinación con lenalidomida y dexametasona

Ciclo	Ciclos 1 y 2 de 28 días				Ciclos 3+ de 28 días			
Día del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicación ^a	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
EMPLICITI™ (mg/kg) por vía intravenosa	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomida (25 mg) por vía oral	Días 1-21				Días 1-21			
Dexametasona ^b (mg) por vía oral	28	28	28	28	28	40	28	40
Dexametasona ^a (mg) por vía intravenosa	8	8	8	8	8		8	
Día del ciclo	1	8	15	22	1	8	15	22

^a De 45 a 90 minutos antes de la infusión de Empliciti™, premedicar con lo siguiente: 8 mg de dexametasona intravenosa, bloqueador H1: difenhidramina (25-50 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente; bloqueador H2: ranitidina (50 mg por vía intravenosa) o equivalente; acetaminofeno/paracetamol (650-1000 mg por vía oral).

^b Dexametasona oral (28 mg) tomada entre 3 y 24 horas antes de la infusión de Empliciti™.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto/Información para prescribir versión Noviembre 2015 y la Información para el paciente versión Noviembre 2015, para los productos de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo elotuzumab es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

3.1.1.11. DARZALEX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg
DARZALEX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg

Expediente : 20101895
 Radicado : 2015151756
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : Janssen Cilag S.A.
 Fabricante : Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Alemania y Cilag AG, Suiza

Composición: Cada mL contiene 20 mg de daratumumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: 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.

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRs ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una IRR en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante ($\geq 5\%$) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron IRRs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de IRRs antes del tratamiento con Darzalex. Interrumpa la infusión de Darzalex para las IRRs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con Darzalex en el caso de IRRs que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de Coombs. La prueba indirecta positiva de Coombs mediada por Daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los RBCs puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados con asociados razonablemente con el uso de Darzalex con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con Darzalex no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex en tres estudios clínicos abiertos mezclados que incluyeron a 156 pacientes con recaída de mieloma y múltiple resistente tratado con 16 mg/kg de Darzalex. La mediana de la duración del tratamiento con Darzalex fue de 3.3 meses, siendo la duración más larga del tratamiento de 14.2 meses.

Las reacciones adversas que ocurrieron en una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron IRRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex debido a reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerada como relacionada con el fármaco.

Tabla 3: Reacciones adversas en múltiples pacientes de mieloma tratados con 16 mg/kg de Darzalex

Grupo Sistémico	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
• Infecciones e infestaciones	• Infección de las vías respiratorias superiores • Nasofaringitis • Neumonía **	• Muy Común	• 17 • 12 • 10	• 1* • 0 • 6*
• Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	• Anemia • Neutropenia • Trombocitopenia	• Muy Común	• 25 • 22 • 20	• 17* • 12 • 14
• Trastornos metabólicos y de nutrición	• Disminución del apetito	• Muy Común	• 15	• 1*
• Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	• Tos	• Muy Común	• 14	• 0
• Trastornos gastrointestinales	• Náuseas • Diarrea • Estreñimiento	• Muy Común	• 21 • 15 • 14	• 0 • 0 • 0
• Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos	• Dolor de espalda • Artralgia • Dolor en una extremidad • Dolor de pecho musculoesquelético	• Muy Común	• 20 • 16 • 15 • 10	• 2* • 0 • 1* • 1*
• Trastornos generales y condiciones del área de administración	• Fatiga • Pirexia	• Muy Común	• 37 • 17	• 2* • 1*
• Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	• Reacción relacionada con la infusión ***	• Muy Común	• 51	• 4*

• Sin Grado 4

• ** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

• *** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas = 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios de interacción entre fármacos

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex administrados como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Esquemas	Semanas
Semanal.....	Semanas 1 a la 8

Cada dos semanas..... Semanas 9 a la 24

Cada cuatro semanas.... Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad

Adultos (≥ 18 años)

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. No.2016003422 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 01-13 Julio 2015
- Información para prescribir versión 01-13 Julio 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 20 mg de daratumumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: 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.

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRs ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una IRR en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante ($\geq 5\%$) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron IRRs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de IRRs antes del tratamiento con Darzalex. Interrumpa la infusión de Darzalex para las IRRs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las IRRs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las IRRs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con Darzalex en el caso de IRRs que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de Coombs. La prueba indirecta positiva de Coombs mediada por Daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los RBCs puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados con asociados

razonablemente con el uso de Darzalex con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con Darzalex no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex en tres estudios clínicos abiertos mezclados que incluyeron a 156 pacientes con recaída de mieloma y múltiple resistente tratado con 16 mg/kg de Darzalex. La mediana de la duración del tratamiento con Darzalex fue de 3.3 meses, siendo la duración más larga del tratamiento de 14.2 meses.

Las reacciones adversas que ocurrieron en una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron IRRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex debido a reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerada como relacionada con el fármaco.

Tabla 4: Reacciones adversas en múltiples pacientes de mieloma tratados con 16 mg/kg de Darzalex

Grupo Sistémico	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
• Infecciones e infestaciones	• Infección de las vías respiratorias superiores • Nasofaringitis • Neumonía **	• Muy Común	• 17 • 12 • 10	• 1* • 0 • 6*
• Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	• Anemia • Neutropenia • Trombocitopenia	• Muy Común	• 25 • 22 • 20	• 17* • 12 • 14
• Trastornos metabólicos y de nutrición	• Disminución del apetito	• Muy Común	• 15	• 1*
• Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	• Tos	• Muy Común	• 14	• 0
• Trastornos gastrointestinales	• Náuseas • Diarrea • Estreñimiento	• Muy Común	• 21 • 15 • 14	• 0 • 0 • 0
• Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos	• Dolor de espalda • Artralgia • Dolor en una extremidad • Dolor de pecho musculoesquelético	• Muy Común	• 20 • 16 • 15 • 10	• 2* • 0 • 1* • 1*
• Trastornos generales y condiciones del área de administración	• Fatiga • Pirexia	• Muy Común	• 37 • 17	• 2* • 1*
• Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	• Reacción relacionada con la infusión ***	• Muy Común	• 51	• 4*

• Sin Grado 4

• ** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

• *** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas = 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios de interacción entre fármacos

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex administrados como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Esquemas	Semanas
Semanal.....	Semanas 1 a la 8
Cada dos semanas.....	Semanas 9 a la 20

Cada cuatro semanas.....Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad

Adultos (≥18 años)

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 01-13 Julio 2015 y la Información para prescribir versión 01-13 Julio 2015, para los productos de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo daratumumab es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

3.1.1.12. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20108485
Radicado : 2016053524
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota:

Repatha está indicado en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe), como un adyuvante de la dieta en combinación con una estatina o con estatina y otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes que no logran alcanzar las metas de colesterol LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

Repatha está indicado en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) para reducir los niveles de colesterol LDL, en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y Advertencias:

Tratamientos Concomitantes de Reducción de Lípidos:

Al utilizar Repatha en combinación con estatinas u otros tratamientos para reducción de los lípidos (por ejemplo, ezetimiba), quien prescribe el producto deberá consultar las secciones de Contraindicaciones y de Advertencias y Precauciones en la información para prescribir de dichos medicamentos.

Reacciones adversas:

CLASIFICACIÓN POR SISTEMA Y ÓRGANO
Término Preferido
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
Náuseas
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN
Reacciones en el Lugar de Inyección: (dolor, eritema, hematomas)
INFECCIONES E INFESTACIONES
Influenza
Nasofaringitis
Infección de Vías Respiratorias Altas
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO
Artralgias
Dolor de Espalda
TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO
Erupción Cutánea
Urticaria

Interacciones:

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

Se evaluó en los ensayos clínicos de Repatha la interacción farmacocinética entre las estatinas y Repatha. Se observó un incremento de aproximadamente 20% en la depuración de evolocumab en pacientes a quienes se administró concomitantemente estatinas. Éste incremento en la depuración está mediado, en parte, por el aumento de la concentración de PCSK9 inducido por las estatinas, que no afectó negativamente los efectos farmacodinámicos de Repatha sobre los lípidos. No es necesario ajustar la dosis de las estatinas cuando se utilizan concomitantemente con Repatha.

Dosificación y Grupo Etario:

Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota:

La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes, ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Una jeringa prellenada (PFS) o un autoinyector (AI) prellenado suministran la dosis de 140 mg cada 2 semanas y 3 jeringas prellenadas o 3 AI prellenados administrados consecutivamente en un plazo de 30 minutos suministran la dosis de 420 mg una vez al mes.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

La dosis recomendada de Repatha es de 420 mg, una vez al mes o cada dos semanas.

Los pacientes en tratamiento con aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada 2 semanas para que éste coincida con su cronograma de aféresis.

Tres jeringas prellenadas o 3 autoinyectores (AI) prellenados administrados consecutivamente en un plazo de 30 minutos suministran la dosis de 420 mg una vez al mes o la dosis de 420 mg cada dos semanas.

Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Dosis en Pacientes de Edad Avanzada:

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 Marzo de 2016
- Información para prescribir versión 1 Marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios con mayor tiempo de seguimiento teniendo en cuenta que la patología a la que va dirigida es de tratamiento crónico.

3.1.1.13. OFEV® 100 mg CÁPSULAS BLANDAS OFEV® 150 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20103084
 Radicado : 2015163954
 Fecha : 09/12/2015
 Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH
 Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato.

Forma farmacéutica: Cápsulas de Gelatina Blanda

Presentaciones: Caja por 60 Capsulas

Indicaciones: Ofev[®] está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: Ofev[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev[®] está contraindicado durante el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios INPULSIS, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev[®] y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev[®] podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®].

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®].

Función hepática

La seguridad y la eficacia de OFEV[®] no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev[®] en dichos pacientes.

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, GGT), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles y no estuvieron asociadas con signos o síntomas clínicos de daño hepático. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con OFEV[®], y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la interrupción del tratamiento con OFEV[®], y el monitoreo estrecho del paciente. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de daño hepático, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con OFEV[®]. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con Ofev[®] podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios INPULSIS con Ofev[®], no se observó ningún riesgo relevante de sangrado.

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV[®] en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los

pacientes en el grupo de placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía abdominal antes de iniciar la administración de OFEV[®]. El tratamiento con Ofev[®] debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios INPULSIS [3]. Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [12]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV[®] debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección Toxicología). A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD), de 250 mg dos veces al día (véase la sección Toxicología).

Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratados tratadas con OFEV[®] que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con OFEV[®] y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con OFEV[®].

Embarazo:

No existe información sobre el uso de OFEV[®] en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección Toxicología). Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con OFEV[®].

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV[®].

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo OFEV[®], deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia:

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia .

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV[®].

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento con OFEV[®] debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

La dosis recomendada de OFEV[®] es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las cápsulas de OFEV[®] deben tomarse con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis de OFEV[®], la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No debe administrarse una dosis adicional si el paciente omite una dosis. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajuste de dosis:

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios de OFEV[®] podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con OFEV[®] podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con OFEV[®].

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (upper limit of normal, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFEV[®] podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Resumen de reacciones adversas en los estudios aleatorizados de Fase III (FPI).

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

Vómitos

Náuseas

Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT).
- Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST).
- Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP).
- Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT).

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares.

Hipertensión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito.

Descenso de peso.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Información para prescribir No. 0286-02 del 24 de Abril de 2015
Inserto No. 20150424

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

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato.

Forma farmacéutica: Cápsulas de Gelatina Blanda

Presentaciones: Caja por 60 Capsulas

Indicaciones: Ofev[®] está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: Ofev[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev[®] está contraindicado durante el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios INPULSIS, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev[®] y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev[®] podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de

diarrea severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®]

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®]

Función hepática

La seguridad y la eficacia de OFEV[®] no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev[®] en dichos pacientes.

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, GGT), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles y no estuvieron asociadas con signos o síntomas clínicos de daño hepático. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con OFEV[®], y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la interrupción del tratamiento con OFEV[®], y el monitoreo estrecho del paciente. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de daño hepático, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con OFEV[®]. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con Ofev[®] podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios INPULSIS con Ofev[®], no se observó ningún riesgo relevante de sangrado.

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, el tratamiento con OFEV[®] en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Anticoncepción

Embarazo:

No existe información sobre el uso de OFEV[®] en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección Toxicología. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser

utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con OFEV[®].

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV[®].

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo OFEV[®], deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia:

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV[®].

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento con OFEV[®] debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

La dosis recomendada de OFEV[®] es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las cápsulas de OFEV[®] deben tomarse con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis de OFEV[®], la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No debe administrarse una dosis adicional si el paciente omite una dosis. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajuste de dosis:

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios de OFEV[®], podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con OFEV[®] podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos

veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con OFEV[®].

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (upper limit of normal, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFEV[®] podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{max} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con OFEV[®]. Los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV[®].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos:

Se recomienda que OFEV[®]. Se administre con alimentos

Enzima del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos.

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos orales

Efectos Adversos: Nintedanib ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en los dos estudios aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de Fase 3 realizados en 1061 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Resumen de reacciones adversas en los estudios aleatorizados de Fase III (FPI).

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

Vómitos

Náuseas

Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT).
- Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST).
- Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP).
- Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT).

Hiperbilirrubinemia

**Trastornos vasculares.
Hipertensión.**

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Disminución del apetito.
Descenso de peso.**

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

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

Asimismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo nintedanib es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

3.1.1.14. DENG VAXIA

Expediente : 20094756
Radicado : 2015081304 / 2015092206
Fecha : 12/01/2016
Interesado : Sanofi Psteur S.A.
Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Luego de la reconstitución, una dosis (0,5 mL) contiene:

Virus CYD del dengue, serotipo 1*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**
Virus CYD del dengue, serotipo 2*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**
Virus CYD del dengue, serotipo 3*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**
Virus CYD del dengue, serotipo 4*4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

* Elaborado en células Vero sin suero por tecnología de ADN recombinante.

** DICC50: dosis infecciosa del 50 % en cultivo celular.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis:

- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada con 2 agujas separadas]; tamaño de empaque de 1 o 10.
- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada]; tamaño de empaque de 1 o 10.

Presentaciones multidosis:

- [Polvo (5 dosis) en vial], tamaño de envase de 10 + [2,5 mL de disolvente en vial], tamaño de empaque de 10 (polvo y disolvente en embalajes separados).
- [Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 mL de disolvente en vial]; tamaño de empaque de 5.

Indicaciones: Dengvaxia[®] está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones: No debe recibir Dengvaxia[®] si usted o su hijo:

- Es alérgico (Hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de Dengvaxia[®] que se enumeran en la sección Composición.
- Ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de Dengvaxia[®].

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- Tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de Dengvaxia[®] hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- Tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- Está embarazada.
- Está en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico antes de que se le administre Dengvaxia[®] si usted o su hijo:

- Está tomando tratamiento con inmunosupresores (20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante dos semanas o más). Su médico pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta 4 semanas después de que suspenda el tratamiento.
- Ha experimentado algún problema de salud tras la administración de cualquier vacuna.

Su médico considerará cuidadosamente los riesgos y beneficios de la vacunación. Como todas las vacunas, es posible que Dengvaxia® no proteja al 100 % de las personas que han sido vacunadas. La vacunación con Dengvaxia® no sustituye la protección contra las picaduras de mosquito. Debe tomar las precauciones apropiadas para prevenir las picaduras de mosquito, incluido el uso de repelentes, ropa adecuada y mosquiteros. Pueden ocurrir desmayos (generalmente en adolescentes), en ocasiones acompañados de caídas, después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por lo tanto, infórmele al médico si usted o su hijo se han desmayado antes de una inyección.

Niños:

Los niños menores de 9 años de edad no deben recibir la vacuna.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia® puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Reacciones alérgicas graves (serias):

Si se presenta alguno de los siguientes síntomas después de haber partido del lugar donde usted o su hijo recibió una inyección, debe consultar a un médico inmediatamente:

- Dificultad para respirar,
- Coloración azulada en la lengua o los labios,
- Sarpullido,
- Hinchazón de la cara o la garganta.
- Presión baja que provoca mareo o desmayo.

Cuando ocurren, estos signos o síntomas, suelen desarrollarse rápidamente después de que se administra la inyección y mientras usted o su hijo aún están en la clínica o el consultorio del médico.

Las reacciones alérgicas graves son muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas), después de recibir cualquier vacuna.

Otros efectos secundarios:

Los siguientes efectos secundarios fueron informados durante estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos (desde los 9 años y hasta los 60 años). La mayoría de los efectos secundarios informados ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia®.

Muy frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 usuarios) o dolor de cabeza. o dolor muscular (mialgia)

- Malestar general
- Sensación de debilidad (astenia)
- Dolor en el lugar de la inyección
- Fiebre

Frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarios)
o reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), amoratamiento (hematoma), hinchazón y comezón (prurito).

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Infecciones de las vías respiratorias superiores
- Mareos
- Dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- Tos
- Escurrimiento nasal (rinorrea)
- Náusea
- Erupción cutánea (sarpullido)
- Dolor de cuello
- Endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección (induración en el lugar de la inyección)

Efectos secundarios adicionales en adultos (de 18 hasta 60 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Ganglios inflamados (linfadenopatía)
- Migrañas
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Síntomas similares a la gripe (enfermedad parecida a la gripe)

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes (de 9 hasta 17 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Erupción con comezón (urticaria)

Interacciones:

El efecto de Dengvaxia® podría no ser óptimo si se utiliza junto con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, como los corticoesteroides o la quimioterapia. Informe a su médico si usted o su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otra vacuna o medicamento, incluidos los medicamentos que no requieren prescripción médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 mL cada una a intervalos de 6 meses. La primera inyección se aplicará en la fecha elegida o programada; la segunda inyección se aplicará 6 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la segunda. Dengvaxia® se administra a adultos, adolescentes y niños de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013142, generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto radicado bajo el número de la referencia
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia
- Resumen de las características del producto radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la información preclínica y clínica de los estudios presentados para la evaluación de la vacuna, en especial los dos estudios fase 3 denominados CYD 14 y CYD 15, siendo este último con población latinoamericana incluida Colombia, con personas de 9 a 16 años, los resultados de la tasa de eficacia global evidenciada con tres dosis de vacunación (0, 6, 12 meses) en ambos estudios muestran un balance favorable después de 25 meses de seguimiento. Igualmente los estudios mostraron eficacia para disminuir las tasas de enfermedad severa por dengue.

En relación a la seguridad y eficacia, los resultados hasta ahora presentados apuntan en dirección de un balance riesgo beneficio favorable. Sin embargo, por tratarse de un problema de salud pública y de una vacuna cuyos efectos deben ser observados a largo plazo y en atención a que se han presentado complicaciones serias en algunos casos de pos vacunados, pero que esta (vacuna) puede ser una de las formas de controlar la enfermedad, la Sala recomienda aprobar la vacuna propuesta con el siguiente condicionamiento:

1. El interesado debe presentar los resultados finales del estudio CDY 14 en el primer semestre de 2018; el cual se encuentra en curso y se planea finalizar el 27 de noviembre de 2017.

2. Revisado el plan de gestión de riesgos allegado, la Sala considera que debe complementarse, con miras a fortalecer el seguimiento pos comercialización del producto, con los siguientes aspectos:

- Un programa de capacitación exhaustivo a profesionales de la salud (médicos y enfermeras) sobre la utilidad y riesgos de la vacuna contra el dengue.
- Manejo adecuado de la información al público y a los medios de comunicación masiva sobre el real alcance de la vacuna para evitar falsas expectativas.
- Asesoría y atención especializada a los pacientes vacunados con EA graves.
- Elaboración y ejecución por parte del interesado de un protocolo de investigación fase 4 con miras a confirmar en nuestro medio los resultados de estudios anteriores sobre seguridad y eficacia, el cual deberá iniciarse una vez se apruebe la comercialización del producto.
- Presentar semestralmente durante los dos primeros años un informe de seguridad con base en vigilancia activa de pacientes vacunados.

El nuevo plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario.

En cuanto a la solicitud de grupo etario de 16 a 45 años, la Sala considera que no es adecuada teniendo en cuenta que no se hicieron ensayos clínicos en este grupo etario, aun cuando la proyección es que la eficacia se incremente con la edad sin que exista claridad al respecto. Adicionalmente, no hay claridad suficiente sobre el efecto de la vacuna en caso de seropositividad previa en este grupo etario.

Teniendo en cuenta lo anterior, la información farmacológica para el producto de la referencia debe ser así:

Composición:

Luego de la reconstitución, una dosis (0,5 mL) contiene:

Virus CYD del dengue, serotipo 1*.....4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 2*.....4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 3*.....4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 4*.....4,50-6,0 log10 DICC50/dosis**

* Elaborado en células Vero sin suero por tecnología de ADN recombinante.

** DICC50: dosis infecciosa del 50 % en cultivo celular.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis:

- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada con 2 agujas separadas]; tamaño de empaque de 1 o 10.
- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada]; tamaño de empaque de 1 o 10.

Presentaciones multidosis:

- [Polvo (5 dosis) en vial], tamaño de envase de 10 + [2,5 mL de disolvente en vial], tamaño de empaque de 10 (polvo y disolvente en embalajes separados).
- [Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 mL de disolvente en vial]; tamaño de empaque de 5.

Indicaciones: Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 16 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones: No debe recibir Dengvaxia® si usted o su hijo:

- Es menor de 9 años de edad
- Es alérgico (Hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de Dengvaxia® que se enumeran en la sección Composición.
- Ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de Dengvaxia®.

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- Tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- Tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- Está embarazada.
- Está en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico antes de que se le administre Dengvaxia® si usted o su hijo:

- Está tomando tratamiento con inmunosupresores (20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante dos semanas o más). Su médico

pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta 4 semanas después de que suspenda el tratamiento.

- Ha experimentado algún problema de salud tras la administración de cualquier vacuna.

Su médico considerará cuidadosamente los riesgos y beneficios de la vacunación. Como todas las vacunas, es posible que Dengvaxia® no proteja al 100 % de las personas que han sido vacunadas. La vacunación con Dengvaxia® no sustituye la protección contra las picaduras de mosquito. Debe tomar las precauciones apropiadas para prevenir las picaduras de mosquito, incluido el uso de repelentes, ropa adecuada y mosquiteros.

Pueden ocurrir desmayos (generalmente en adolescentes), en ocasiones acompañados de caídas, después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por lo tanto, infórmele al médico si usted o su hijo se han desmayado antes de una inyección.

Niños:

Los niños menores de 9 años de edad no deben recibir la vacuna.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia® puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Reacciones alérgicas graves (serias):

Si se presenta alguno de los siguientes síntomas después de haber partido del lugar donde usted o su hijo recibió una inyección, debe consultar a un médico inmediatamente:

- Dificultad para respirar,
- Coloración azulada en la lengua o los labios,
- Sarpullido,
- Hinchazón de la cara o la garganta.
- Presión baja que provoca mareo o desmayo.

Cuando ocurren, estos signos o síntomas, suelen desarrollarse rápidamente después de que se administra la inyección y mientras usted o su hijo aún están en la clínica o el consultorio del médico.

Las reacciones alérgicas graves son muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas), después de recibir cualquier vacuna.

Otros efectos secundarios:

Los siguientes efectos secundarios fueron informados durante estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos (desde los 9 años y hasta los 60 años). La mayoría

de los efectos secundarios informados ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia®.

Muy frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 usuarios) o dolor de cabeza.

- **Dolor muscular (mialgia)**
- **Malestar general**
- **Sensación de debilidad (astenia)**
- **Dolor en el lugar de la inyección**
- **Fiebre**

Frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarios)

- Reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), amoratamiento (hematoma), hinchazón y comezón (prurito).

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Infecciones de las vías respiratorias superiores
- Mareos
- Dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- Tos
- Escurreniento nasal (rinorrea)
- Náusea
- Erupción cutánea (sarpullido)
- Dolor de cuello
- Endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección (induración en el lugar de la inyección)

Efectos secundarios adicionales en adultos (de 18 hasta 60 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Ganglios inflamados (linfadenopatía)
- Migrañas
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Síntomas similares a la gripe (enfermedad parecida a la gripe)

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes (de 9 hasta 17 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

- Erupción con comezón (urticaria)**

Interacciones:

El efecto de Dengvaxia® podría no ser óptimo si se utiliza junto con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, como los corticoesteroides o la quimioterapia. Informe a su médico si usted o su hijo está utilizando o ha utilizado

recientemente cualquier otra vacuna o medicamento, incluidos los medicamentos que no requieren prescripción médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 mL cada una a intervalos de 6 meses. La primera inyección se aplicará en la fecha elegida o programada; la segunda inyección se aplicará 6 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la segunda.

Dengvaxia® se administra a adultos, adolescentes y niños de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

3.1.1.15. KEYTRUDA

Expediente : 20105869
 Radicado : 2016020722/2016067110
 Fecha : 19/02/2016 y 20/05/2016
 Interesado : Merck Sharp and Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : Schering Pough (Brinny) Co

Composición: Pembrolizumab 25 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Melanoma:

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

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas:

Reacciones adversas inmunomediadas ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron

reversibles y manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticosteroides y cuidado de soporte.

Para las reacciones adversas inmunomediadas sospechadas, garantice una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Basado en la severidad de la reacción adversa, suspenda provisionalmente Keytruda y administre corticosteroides. Luego de la mejoría a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual del corticosteroide y continúe su disminución durante al menos 1 mes. Basado en los datos limitados de estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reinicie la administración de Keytruda si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menos después de la discontinuación de los corticosteroides. Si ocurre otro episodio de una reacción adversa severa, descontinúe Keytruda de forma permanente.

Neumonitis inmuno-mediada:

La neumonitis (incluyendo casos fatales) se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con imágenes radiográficas y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido por disminución), detenga la administración de Keytruda por neumonitis moderada (Grado 2), y descontinúe de forma permanente Keytruda por neumonitis severa (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) o recurrente moderada (Grado 2).

Colitis inmuno-mediada:

Se ha reportado colitis en pacientes recibiendo Keytruda. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida por disminución), detenga Keytruda por colitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3) y descontinúe de forma permanente Keytruda por colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmuno-mediada:

La hepatitis se ha reportado en pacientes que recibieron. Monitoree los pacientes en busca de cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique basado en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluya otras causas. Administre corticosteroides (dosis inicial de 0,5 – 1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o equivalente seguido por disminución) y, basado en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, detenga o descontinúe Keytruda.

Nefritis inmuno-mediada:

Se ha reportado nefritis en pacientes recibiendo Keytruda. Monitoree los pacientes para cambios con función renal y excluya otras causas. Adminístrese corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (Dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido por disminución), detenga Keytruda para nefritis moderada (Grado 2), y descontinúe permanentemente Keytruda para nefritis severa (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Endocrinopatías inmuno-mediadas:

Se ha reportado hipofisitis en pacientes recibiendo. Monitoree los pacientes para signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia adrenal secundaria) y excluya otras causas. Administre corticosteroides para tratar la insuficiencia adrenal secundaria y otras hormonas de reemplazo como se indica clínicamente, detenga Keytruda para hipofisitis moderada (Grado 2), y detenga o descontinúe Keytruda para hipofisitis severa (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Diabetes Mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda. Monitoree pacientes para Hiperglicemia u otros signos y síntomas de Diabetes. Administre insulina para Diabetes tipo 1, y detenga Keytruda en casos de Hiperglicemia severa hasta que el control metabólico es logrado.

Desordenes de tiroides han sido reportados en pacientes recibiendo Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitoree los pacientes para cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como es indicado basado en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de desordenes tiroideos. Hipotiroidismo puede ser manejado con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. Hipertiroidismo puede ser manejado sintomáticamente. Detenga o descontinúe Keytruda para hipertiroidismo severo (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Para pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) que mejore a Grado 2 o menor y es controlada con hormonas de reemplazo, la continuación de Keytruda puede ser considerada.

Otras reacciones adversas inmuno-mediadas:

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

Reacciones relacionadas con la infusión:

Reacciones de infusión severas han sido reportadas en 6 (0,2%) de 2799 pacientes recibiendo Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. Para reacciones de infusión severas detenga la infusión y descontinúe permanentemente. Pacientes con reacciones de infusión leves o moderadas pueden continuar recibiendo Keytruda con monitoreo cercano; se puede considerar premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos

La seguridad de Keytruda se investigó en tres estudios controlados aleatorizados (Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010) para el tratamiento de melanoma metastásico o no resecable o cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico y en un estudio no controlado, abierto (Keynote-001) para el tratamiento de melanoma metastásico o no resecable o NSCLC metastásico. En general, 1567 pacientes con melanoma (699 tratados previamente con ipilimumab y 868 no tratados previamente con ipilimumab) y 1232 pacientes con NSCLC fueron tratados. La seguridad se describe para la población agrupada de 2799 pacientes (estudiados a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). La mediana de duración del tratamiento fue 4,2 meses (rango 1 día a 30,4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante 6 meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

Keytruda se discontinuó debido a las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (SAEs por sus siglas en inglés) reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes recibiendo Keytruda. De estos SAEs relacionados con el tratamiento, las más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones Adversas inmuno-mediadas:

Reacciones adversas inmuno-mediadas son presentadas basados en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para pacientes con melanoma y NSCLC. La tabla 1 presenta la incidencia de reacciones adversas inmuno-mediadas por grado que ocurrieron en pacientes recibiendo Keytruda

Tabla 1: Reacciones Adversas inmuno-mediadas

	Keytruda 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)

Hipotiroidismo	8,5	6,2	0,1	0	0
Hipertiroidismo	3,4	0,8	0,1	0	0
Neumonitis	3,4	1,3	0,9	0,3	0,1
Colitis	1,7	0,4	1,1	<0,1	0
Hepatitis	0,7	0,1	0,4	<0,1	0
Hipofisitis	0,6	0,2	0,3	<0,1	0
Nefritis	0,3	0,1	0,1	<0,1	0
Diabetes Mellitus tipo 1	0,2	<0,1	0,1	0,1	0

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de hipofisitis fue 3,7 meses (rango 1 día a 11,9 meses). La mediana de duración fue de 4,7 meses (rango 8+ días a 12,7+ meses). Hipofisitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 4 (0,1%) de los pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. El tiempo medio de inicio de hipertiroidismo fue 1,4 meses (rango 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue 2,1 meses (rango 3 días a 15,0+ meses). Hipertiroidismo llevo a la discontinuación de Keytruda en 2 (<0,1%) de los pacientes. Hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo de inicio de hipotiroidismo fue 3,5 meses (rango 1 día a 18,9 meses). La mediana de duración no fue alcanzada (rango 2 días a 27,7+ meses). Un paciente (<0,1%) discontinuo Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo de inicio de neumonitis fue 3,3 meses (rango 2 días a 19,3 meses). La mediana de duración fue 1,5 meses (rango 1 día a 17,2+ meses). Neumonitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1,3%). Neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo de inicio de colitis fue 3,5 meses (rango 10 días a 16,2 meses). La mediana de duración fue 1,3 meses (rango 1 día a 8,7+ meses). Colitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0,5%). Colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo de inicio de hepatitis fue 1,3 meses (rango 8 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue 1,8 meses (rango 8 días a 20,9+ meses). Hepatitis llevo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0,2%). Hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana de tiempo de inicio de nefritis fue 5,1 meses (rango 12 días a 12,8 meses). La mediana de duración fue 3,3 meses (rango 12 días a 8,9+ meses). Nefritis llevo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0,1%). Nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos:

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

Tabla 2: Eventos Adversos ocurridos en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Keytruda y a una mayor incidencia que en el brazo de Ipilimumab (diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (Keynote-006)

	KEYTRUDA 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)
Desordenes Musculoesqueleticos Y del tejido conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Desordenes Respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	17	0	7	0
Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos				
Vitiligo	11	0	2	0

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

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

Tabla 3: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda y una mayor incidencia que en el brazo de quimioterapia (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ [Todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3-4]) (Keynote-002)

	KEYTRUDA 2 mg/kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Evento Adversos	Todos los grados (%)	Grado 3 – 4* (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 – 4* (%)
Desordenes Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos				
Prurito	25	0	8	0
<u>Rash</u>	13	0	8	0
Desordenes del metabolismo y nutrición				
Hiponatremia	11	3	5	1
Desordenes <u>musculoesqueléticos</u> y del tejido conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos $\geq 10\%$ de los eventos adversos, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes recibiendo Keytruda a 2 mg/kg. Hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente recibiendo Quimioterapia.

En general el perfil de seguridad fue similar a través de todas las dosis y entre pacientes tratados previamente con ipilimumab y pacientes no tratados previamente con ipilimumab.

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

Tabla 4: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con NSCLC tratados con Keytruda y con una incidencia mayor que en el brazo de docetaxel (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (Keynote- 010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los grados (%)	Grado 3* (%)
Desordenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Tos	19	1	14	0
Desordenes de Piel y Tejidos Subcutáneos				
Rash	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos ≥10% de los eventos adversos, ninguno fue reportado como Grado 4.

Interacciones:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

General:

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

Modificaciones de la dosis:

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

- Neumonitis - moderada (Grado 2; Instituto Nacional de Cancerología de EE.UU.- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.4))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)

- Nefritis – moderada (Grado 2)
- Endocrinopatías – severas o que amenacen la vida
- Hepatitis asociada con:
 - Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN por sus siglas en inglés) o bilirrubina total >1,5 a 3 veces el ULN.

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

Descontinuar Keytruda de forma permanente:

Si la dosis de corticosteroides no se puede reducir a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas.

- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas después de la última dosis de Keytruda.
- Si ocurre otro episodio de alguna toxicidad severa
- Debido a reacciones adversas, incluyendo:
 - Toxicidad que amenaza la vida (Grado 4) excepto por endocrinopatías que mejoran a Grado 2 o menor y están controladas con hormonas de reemplazo.
 - Neumonitis potencialmente inmunomediada - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada o recurrente (Grado 2)
 - Nefritis inmunomediada – severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)
 - Hepatitis potencialmente inmunomediada asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el ULN o bilirrubina total >3 veces el ULN
 - Para pacientes con metástasis hepática que comienzan tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta $\geq 50\%$ con relación al valor basal y dura ≥ 1 semana
 - Reacciones relacionadas con la infusión - severas o que amenacen la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Permitir que el vial de Keytruda alcance la temperatura ambiente.
- Previo a la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperaturas de/o por debajo de 25°C) hasta por 24 horas.
- Los productos farmacéuticos parenterales se deberán inspeccionar visualmente para material particulado y alteraciones en el color antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Deseche el vial si partículas visibles son observadas
- Retirar el volumen requerido hasta 4mL (100mg) de Keytruda y transferir en una bolsa intravenosa que contenga Cloruro de Sodio al 0,9% o Glucosa al 5%

- (Dextrosa) para preparar la solución diluida con una concentración final que varía de 1 a 10mg/mL. Mezcle la solución diluida por inversión suave.
- No congele la solución de infusión.
 - El producto no contiene preservantes. El producto diluido debería ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente las soluciones diluidas de Keytruda pueden ser almacenadas a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también pueden ser almacenadas bajo refrigeración de 2°C a 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta la terminación de la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera permita que el vial y/o la bolsa IV alcance la temperatura ambiente antes de su uso.
 - Administre la solución de infusión vía intravenosa durante 30 minutos usando un filtro estéril en línea o de adición de 0,2 a 5 µm, no pirogénico con baja adhesión a proteínas.
 - No coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
 - Descarte cualquier porción no usada dejada en el vial.

Pacientes pediátricos:

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

Pacientes geriátricos:

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

Deterioro renal:

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

Deterioro hepático:

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

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados de mayor tiempo de evaluación de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y datos de calidad de vida del estudio clínico KEYNOTE, el cual se encuentra en curso, por cuanto lo presentado corresponde a datos de un estudio fase III en curso para la indicación propuesta.

3.1.1.16. STRENSIQ 40 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20106677
 Radicado : 2016030931
 Fecha : 10/03/2016
 Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.
 Fabricante : Ajinomoto Althea Inc.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

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

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

Reacción a la inyección:

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

Craneosinostosis:

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

Calcificación ectópica:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con

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

Hormona paratiroidea y calcio en suero:

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado:

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

Excipientes:

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Tabla de reacciones adversas:

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

1- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en el lugar de inyección:

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasia de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos

pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa.

Uno de los 71 pacientes tratados en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

Inmunogenicidad:

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. No se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad.

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

Sobredosis:

No hay experiencia de sobredosis con asfotasa alfa.

Interacciones:

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

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

Embarazo:

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

Tras la administración subcutánea repetida a ratones gestantes en el intervalo de dosis terapéutica ($>0,5$ mg/kg), los niveles de asfotasa alfa fueron cuantificables en los fetos con todas las dosis analizadas, lo que sugiere que asfotasa alfa atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la

reproducción. No se recomienda utilizar asfotasa alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Strensiq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología:

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Insuficiencia hepática y renal:

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

Pacientes adultos:

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

Personas de edad avanzada:

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

Vía de Administración: No reporta

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el método de fabricación del producto incluyendo el desarrollo del sistema de expresión y producción.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. TACROLIMUS 1 mg CAPSULAS TACROLIMUS 5 mg SANDOZ CAPSULAS

Expediente : 20024899
 Radicado : 2016023750
 Fecha : 25/02/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sandoz Private Limited

Composición:

Tacrolimus 1 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 1.00 mg

Tacrolimus 5 mg: cada cápsula dura contiene tacrolimus monohidrato equivalente a tacrolimus base 5.00 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir capsulas. Trasplante cardíaco.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al aceite de ricino. La inmunosupresión, puede dar como resultado una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de trasplantes de órganos deben prescribirlo. Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción hepática y renal.

Precauciones y Advertencias:

Han sido reportados errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Esto ha conllevado a eventos adversos serios, incluyendo el rechazo de injertos u otros efectos secundarios, que pueden ser consecuencia de una sub- o sobre-exposición a tacrolimus. Los pacientes deben ser mantenidos en una formulación única de tacrolimus con el correspondiente régimen de dosis diario; las alteraciones en la formulación o el régimen sólo deben hacerse bajo la supervisión cercana de un especialista de trasplante.

Durante el periodo inicial de post-trasplante, se debe llevar a cabo rutinariamente el monitoreo de los parámetros a continuación: presión sanguínea, ECG, estatus visual y neurológico, niveles de glucosa en ayuno, electrolitos (particularmente el potasio), pruebas de función hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinaciones de proteínas plasmáticas. Si se han observado cambios clínicamente relevantes, se deben considerar ajustes en el régimen inmunosupresor.

Trastornos gastrointestinales

Se ha informado perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus. Como la perforación gastrointestinal es un acontecimiento de importancia médica que puede provocar una condición grave o de riesgo para la vida, es aconsejable considerar tratamientos apropiados inmediatamente después de la aparición de presuntos síntomas o signos.

Dado que los niveles de tacrolimus en sangre pueden cambiar significativamente durante episodios de diarrea, se recomienda un control extra de la concentración de tacrolimus durante dichos episodios.

Trastornos Cardiacos:

En raras ocasiones se han presentado hipertrofias ventriculares o hipertrofia del septum, reportadas como cardiomiopatías. La mayoría de los casos fueron reversibles, ocurriendo principalmente en niños con concentraciones mínimas sanguíneas de tacrolimus mucho más altas que los niveles máximos recomendados. Otros factores observados que aumentan el riesgo de estas condiciones clínicas son: enfermedad preexistente del corazón, uso de corticosteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema. Siendo así, los pacientes de alto riesgo, particularmente niños pequeños y aquellos que reciben una inmunosupresión sustancial deben ser monitoreados, usando procedimientos como la ecocardiografía o ECG pre- y post-trasplante (por ej., inicialmente a tres meses y luego 9-12 meses). Si se desarrollan anomalías, la reducción de dosis de la terapia de tacrolimus o el cambio a otro tratamiento con un agente inmunosupresor deben ser considerados.

Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y ocasionar Torsade de Pointes (taquicardia ventricular polimorfa). Debe actuarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT, donde se incluyen pacientes con antecedentes personales o familiares de prolongación del QT, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias y alteraciones electrolíticas. Es necesario ser precavido en pacientes donde se sospecha o se ha diagnosticado el Síndrome Congénito del Intervalo QT o la prolongación QT adquirida o en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce prolongan el intervalo QT, provocan alteraciones electrolíticas o se sabe incrementan la exposición de tacrolimus

Trastornos linfoproliferativos y tumores malignos:

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que desarrollaron perturbaciones linfoproliferativas asociadas al virus Epstein Barr (VEB). Los pacientes que hayan sido cambiados a la terapia de tacrolimus no deben recibir un tratamiento anti-linfocitos concomitantemente. Hay reportes de que niños muy jóvenes (< 2 años) negativos para VEB-VCA presentan un riesgo más alto de desarrollar perturbaciones linfoproliferativas. Por consiguiente, en este grupo de pacientes, la serología de VEB-VCA debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus. Durante el tratamiento, se recomienda el monitoreo cuidadoso con VEB-PCR. El VEB-PCR positivo puede persistir durante meses y de por sí no es indicativo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma. Como con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de cambios malignos en la piel, la exposición a los rayos del sol y luz UV debe ser limitada, usando ropa adecuada y bloqueador solar de un alto factor de protección.

Al igual que con otros agentes inmunosupresores se desconoce el riesgo de cáncer secundario.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP):

Hay reportes de pacientes tratados con tacrolimus que han desarrollado el síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP). Si los pacientes que están tomando tacrolimus presentan síntomas indicadores de SERP, como sean el dolor de cabeza, estado mental alterado, ataque epiléptico y perturbaciones visuales, se deberá llevar a cabo un procedimiento radiológico (por ej. MRI). Si se diagnostica SERP, se recomienda proceder al control apropiado de la presión sanguínea y a la discontinuación inmediata de tacrolimus sistémico. La mayoría de los pacientes recupera completamente tras las medidas apropiadas.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus, tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas (bacterianas, por hongos, virales y protozoarias). Entre estas condiciones está la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones están frecuentemente relacionadas con una carga inmunosupresora total alta y pueden conllevar a condiciones serias o fatales que los médicos deberían considerar en pacientes con función renal en deterioro o síntomas neurológicos.

Aplasia eritrocitaria pura:

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (AEP) en pacientes tratados con tacrolimus. Otros pacientes han reportado factores de riesgo para AEP como son la infección B19 por parvovirus, enfermedad subyacente o medicaciones concomitantes asociadas con AEP.

Reacciones adversas:

El perfil de reacciones adversas a la droga asociado con los agentes inmunosupresores con frecuencia es difícil de establecer a raíz de la enfermedad subyacente y del uso concurrente de múltiples medicaciones.

Muchas de las reacciones adversas a la droga mencionadas más abajo son reversibles y/o responden a la reducción de dosis. La administración oral parece estar asociada a una menor incidencia de reacciones adversas a la droga comparadas con el uso intravenoso. Las reacciones adversas a la droga aparecen listadas abajo, por orden decreciente de frecuencia de ocurrencia: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), no conocidas (no pueden ser estimadas con base en los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Como es bien conocido para otros agentes inmunosupresores potentes, los pacientes que reciben tacrolimus presentan frecuentemente mayor riesgo de infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias). La progresión de infecciones preexistentes puede verse agravada. Pueden presentarse infecciones generalizadas y localizadas.

Se han reportados casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo tacrolimus.

Neoplasmas: benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Se han notificado neoplasias benignas, así como malignas, incluyendo trastornos linfoproliferativos asociados con VEB y neoplasias de piel asociadas al tratamiento con tacrolimus.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Comunes: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, análisis de glóbulos rojos anormal

Poco comunes: coagulopatías, análisis de coagulación y sangrado anormales, pancitopenia, neutropenia

Raras: púrpura trombótica trombocitopénica, hipo-protrrombinemia

No conocidas: aplasia pura de glóbulos rojos, agranulocitosis, anemia hemolítica

Trastornos del sistema inmunológico:

Se han presentado reacciones alérgicas y anafilactoides en pacientes que reciben tacrolimus.

Trastornos endocrinos:

Raras: hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy comunes: condiciones hiperglucémicas, diabetes mellitus, hiperpotasemia

Comunes: hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipocalcemia,
hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del
apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipidemia,
hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anormalidades
electrolíticas

Poco comunes: deshidratación, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglicemia

Trastornos siquiátricos:

Muy comunes: insomnio

Comunes: síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, estado de ánimo depresivo, trastornos y alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, trastornos mentales

Poco comunes: trastornos psicóticos

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes: temblor, dolor de cabeza

Comunes: convulsiones, alteraciones en la consciencia, parestesia y disestesias, neuropatías periféricas, mareos, problemas para escribir, trastornos del sistema nervioso

Poco comunes: coma, hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebro vasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, anormalidades del habla y del lenguaje, amnesia

Raras: hipertonía

Muy raras: miastenia

Trastornos oculares:

Comunes: visión borrosa, fotofobia, trastornos del ojo

Poco comunes: cataratas

Raras: ceguera

Trastornos del oído y del laberinto:

Comunes: tinnitus

Poco comunes: hipoacusia

Raras: sordera sordera neurosensorial

Muy raras: deterioro del oído

Trastornos cardíacos:

Comunes: perturbaciones isquémicas de la arteria coronaria, taquicardia

Poco comunes: arritmias ventriculares y paro cardíaco, falla cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, investigaciones anormales en el ECG, ritmo cardíaco y pulso anormales

Raras: efusión pericárdica

Muy raras: ecocardiograma anormal, prolongación del intervalo QT en el ECG, torsades de pointes

Trastornos vasculares:

Muy comunes: hipertensión

Comunes: hemorragia, eventos tromboembólicos e isquémicos, trastornos vasculares periféricas, trastornos hipotensos vasculares

Poco comunes: infarto, trombosis venosa profundo, shock

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: disnea, trastornos del parénquima pulmonar, efusión pleural, faringitis, tos, congestión e inflamación nasal

Poco comunes: fallas respiratorias, trastornos del tracto respiratorio, asma

Raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Perturbaciones gastrointestinales:

Muy comunes: diarrea, náusea

Comunes: condiciones inflamatorias gastrointestinales, ulceración y perforación gastrointestinal, hemorragias gastrointestinales, estomatitis, ascitis, vómito, dolor gastrointestinal y abdominal, signos y síntomas dispépticos, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión, heces líquidas, signos y síntomas gastrointestinales

Poco comunes: íleo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de la amilasa sanguínea, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vaciamiento gástrico deteriorado

Raras: subileo, pseudoquiste pancreático

Trastornos hepatobiliares:

Comunes: alteración de la función de enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis

Raras: trombosis arterial hepática, enfermedad hepática venooclusiva

Muy raras: falla hepática, estenosis del conducto biliar

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: prurito, salpullido, alopecias, acné, aumento de la sudoración

Poco comunes: dermatitis, fotosensibilidad

Raras: necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)

Muy raras: síndrome de Stevens Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: artralgia, calambres musculares, dolor en los miembros, dolor de espalda

Poco comunes: trastornos articulares

Trastornos renales y urinarias:

Muy comunes: deterioro renal

Comunes: falla renal, falla renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas de vejiga y uretrales

Poco comunes: anuria, síndrome urémico hemolítico

Muy raras: nefropatía, cistitis hemorrágica

Trastornos del aparato reproductor:

Poco comunes: dismenorrea y sangrado uterino

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración:

Comunes: condiciones de astenia, trastornos febriles, edema, dolor y malestar, aumento de fosfatasa alcalina de la sangre, aumento de peso, alteración en la percepción de la temperatura corporal

Poco comunes: falla multi-orgánica, enfermedad similar a la influenza, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, sensación de nerviosidad, sensación de anormalidad, aumento de dehidrogenasa lactato en sangre, pérdida de peso

Raras: sed, caída, opresión en el pecho, disminución de la movilidad, úlcera

Muy raras: aumento de tejido adiposo

Complicaciones por lesión, envenenamiento y del procedimiento:

Comunes: disfunción primaria del injerto

Se han podido observar errores de medicación, incluyendo la sustitución inadvertida, no intencional o sin supervisión de las formulaciones de tacrolimus de acción inmediata o de liberación prolongada. Se han reportado cierto número de casos asociados de rechazo de trasplante (con frecuencia no establecida con base en los datos disponibles).

Interacciones:

Interacciones metabólicas:

Tacrolimus disponible sistémicamente es metabolizado por la CYP3A4 hepática. Hay también evidencias de metabolismo gastrointestinal por CYP3A4 en la pared del intestino. El uso concomitante de productos medicinales o de remedios de hierbas medicinales que se sabe inhiben o inducen CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de tacrolimus, y de esta manera aumentar o disminuir los niveles de tacrolimus en la sangre. Por esta razón se recomienda controlar los niveles en sangre de tacrolimus, así como la prolongación del intervalo QT (con ECG), la función renal y otros efectos secundarios, siempre y cuando las sustancias que tengan el potencial de alterar el metabolismo de la CYP3A4 se usen concomitantemente y para interrumpir o ajustar la dosis de tacrolimus de forma apropiada con el fin de mantener una exposición similar a tacrolimus.

Inhibidores de metabolismo de Tacrolimus:

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado elevar los niveles de tacrolimus en la sangre: Se han observado fuertes interacciones con agentes antifúngicos como son el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o los inhibidores de proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o inhibidores de la proteasa del virus de hepatitis C (por ej. telapavir, boceprevir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir una reducción en las dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.

Se han observado interacciones menos intensas con clotrimazol, claritromicina, telitromicina josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarona, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.

In vitro, las sustancias a continuación han demostrado ser potenciales inhibidores del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.

Según los reportes, el jugo de toronja aumenta el nivel sanguíneo de tacrolimus, por lo que debe ser evitado.

Lansoprazol y ciclosporina pueden potencialmente inhibir el metabolismo de tacrolimus, mediado por la CYP3A4, y al hacerlo aumentar las concentraciones de tacrolimus total en la sangre.

Otras interacciones que potencialmente conducen al incremento de los niveles de tacrolimus en sangre

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Es necesario considerar las posibles interacciones con otros medicamentos que se conoce tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (por ej., los AINES, los anticoagulantes orales o los antidiabéticos orales).

Otras interacciones potenciales que podrían aumentar la exposición sistémica de tacrolimus incluyen el agente procinético metoclopramida, cimetidina e hidróxido de magnesio – aluminio.

Inductores del metabolismo de Tacrolimus

Clínicamente, las sustancias a continuación han demostrado bajar los niveles de tacrolimus en la sangre: rifampicina, rifabutina, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en casi todos los pacientes. Se han observado interacciones clínicamente significativas también con fenobarbital. Se ha observado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles de tacrolimus sanguíneo.

Las dosis elevadas de prednisolona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo tienen potencial para aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus.

Carbamazepina, metamizol e isoniazida tienen el potencial para disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Efecto de tacrolimus en el metabolismo de otros medicamentos:

Tacrolimus es un inhibidor conocido de CYP3A4; por lo tanto, el uso concomitante de tacrolimus con medicamentos que son metabolizados por CYP3A4 puede afectar el metabolismo de estos. La vida media de la ciclosporina es prolongada cuando tacrolimus es administrado concomitantemente. Adicionalmente, pueden presentarse efectos nefrotóxicos sinérgicos/aditivos. Por estas razones, la administración combinada de

ciclosporina y tacrolimus no está recomendada y se debe ejercer cautela al administrar tacrolimus a pacientes que hayan recibido anteriormente ciclosporina.

Se ha observado que tacrolimus aumenta el nivel sanguíneo de fenitoína.

Teniendo en cuenta que tacrolimus puede reducir la depuración de los contraceptivos de base esteroide, conllevando a una exposición hormonal incrementada, habrá que ejercer particular cautela al decidir sobre las medidas de contracepción que se deben tomar.

El conocimiento actual sobre las interacciones entre tacrolimus y las estatinas es limitado. Los datos disponibles sugieren que la farmacocinética de las estatinas permanece prácticamente sin alteración con la coadministración de tacrolimus.

Los datos en animales han mostrado que tacrolimus podría potencialmente disminuir la depuración y aumentar la vida media de pentobarbital y fenazona.

Otras interacciones que han conllevado a efectos clínicos nocivos:

El uso concurrente de tacrolimus con productos medicinales que se sabe tienen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar esos efectos (por ej., aminoglicósidos, inhibidores de girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado un aumento de nefrotoxicidad tras la administración de anfotericina B e ibuprofeno en conjunción con tacrolimus.

Teniendo en cuenta que el tratamiento de tacrolimus puede estar asociado a la hiperpotasemia, o que puede aumentar la hiperpotasemia pre-existente, se debe evitar la administración de dosis altas de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ej. amilorida, triamtireno o espironolactona).

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacuna, y la vacuna durante el tratamiento con tacrolimus puede resultar menos efectiva. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Tomando Tacrolimus con alimentos y bebidas:

De manera general, usted debe tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de la comida o 2 a 3 horas después de haber comido. Se debe evitar el consumo de toronja y de jugo de toronja mientras esté tomando Tacrolimus.

Dosificación y Grupo Etario:

Tome siempre Tacrolimus exactamente como se lo recomendó su médico. Debe asesorarse con su médico si no está seguro de cómo hacerlo.

Asegúrese de que esté recibiendo el mismo medicamento de tacrolimus cada vez que recoja su prescripción, a menos que su especialista de transplantes haya acordado cambiar a otro medicamento de tacrolimus.

La dosis usual es la siguiente:

Este medicamento debe ser tomado dos veces al día. Si el aspecto físico de este medicamento no es el mismo de siempre, o si las instrucciones de dosificación han cambiado, hable con su médico lo más pronto posible para estar seguro de que usted tiene el medicamento apropiado.

La dosis inicial para prevenir el rechazo de su órgano transplantado será determinada por su médico, y calculada en función de su peso corporal. Las dosis iniciales justo después del trasplante estarán generalmente en rangos entre

0.075–0.30 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo del órgano trasplantado.

Su dosis dependerá de su estado general y de qué otros medicamentos inmunosupresores usted esté tomando. Serán necesarias pruebas sanguíneas periódicas, solicitadas por su médico, con el fin de determinar la dosis correcta y para ajustar la dosis de vez en cuando. Usualmente, su médico reducirá la dosis de Tacrolimus cuando su estado se haya estabilizado. El médico le dirá exactamente cuantas cápsulas debe tomar y con qué frecuencia.

Método y vía de administración:

- Tacrolimus es para ser tomado oralmente dos veces al día, usualmente en la mañana y por la noche. Generalmente, usted deberá tomar Tacrolimus con el estómago vacío o por lo menos 1 hora antes de una comida o 2 a 3 horas después de haber comido.
- Tome sus cápsulas enteras con un vaso de agua.
- Evite consumir toronja (también llamada pomelo) y jugo de toronja mientras está tomando Tacrolimus
- Tome las cápsulas inmediatamente tras retirarlas del blister correspondiente.
- No ingiera el desecante contenido en el envoltorio de papel aluminio.

Si usted toma una cantidad de Tacrolimus superior a la prescrita:

Si usted toma accidentalmente una cantidad excesiva de Tacrolimus o si otra persona toma accidentalmente este medicamento, consulte inmediatamente a su médico o entre en contacto con el departamento de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar Tacrolimus:

No tome una dosis doble de este medicamento para compensar por las dosis individuales que haya olvidado. Si ya se acerca la hora de tomar la dosis siguiente, espere y siga tomando el medicamento de acuerdo con su programa usual.

Si deja de tomar Tacrolimus:

La suspensión de su tratamiento con Tacrolimus puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano transplantado. No pare el tratamiento a menos que sea por recomendación de su médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.
- Inserto versión: Abril, 2015 (CDS03)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar un estudio de bioequivalencia utilizando como referencia el el producto Prograf de Janssen, incluyendo la validación de la metodología analítica completa, fórmula cualicuantitativa y el protocolo.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. ALPROLIX® 250 UI

Expediente : 20107435
 Radicado : 2016040162
 Fecha : 30/03/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Composición: Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc) 250 UI

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

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

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

Reacciones adversas:

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

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

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

Interacciones: No se reportan

Dosificación y grupo etario:

- La dosis y duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la ubicación y extensión del sangrado, así como la condición clínica del paciente.
- Una UI de Alprolix® por kg de peso corporal incrementa el nivel circulante de factor IX en 1% (UI/dL). Estimar la dosis requerida o el incremento pico esperado in vivo en el nivel de factor IX expresado como UI/dL (o % de normal) usando las siguientes fórmulas:

UI/dL (o % de normal) = (Dosis total [UI]/Peso corporal [kg]) x Recuperación (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso Corporal (kg) x Elevación Deseada del Factor IX (UI/dL o, % de normal) x Recuperación Recíproca (UI/kg por UI/dL)

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

Profilaxis de rutina

- Los esquemas de inicio recomendados son 50 UI/kg una vez a la semana, o 100 UI/kg una vez cada 10 días.
- Ajustar el esquema de dosis basado en la respuesta individual.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para Prescribir Versión 1 de Diciembre 18, 2014. Revisión 3, Fecha de la revisión: 28-Mar-2016
- Inserto Versión 1 de Diciembre 18, 2014. Revisión 3, Fecha de la revisión: 28-Mar-2016

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

Composición: Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc) 250 UI

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

Indicaciones:

Alprolix[®], factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños mayores de 12 años con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

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

Reacciones adversas:

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

Clase de órganos y sistemas	Reacciones adversas (RA)	Número de pacientes (%) N=119*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	2 (1.7) 1 (0.8)

	Disgeusia	1 (0.8)
Trastornos gastrointestinales	Parestesia oral	2 (1.7)
	Mal aliento	1 (0.8)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	1 (0.8)
	Dolor en el sitio de la infusión	1 (0.8)
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva	1 (0.8)
Trastornos vasculares	Hipotensión	1 (0.8)

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

Interacciones: No se reportan

Dosificación y grupo etario:

- La dosis y duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la ubicación y extensión del sangrado, así como la condición clínica del paciente.
- Una UI de Alprolix® por kg de peso corporal incrementa el nivel circulante de factor IX en 1% (UI/dL). Estimar la dosis requerida o el incremento pico esperado in vivo en el nivel de factor IX expresado como UI/dL (o % de normal) usando las siguientes fórmulas:

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

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

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

Profilaxis de rutina

- Los esquemas de inicio recomendados son 50 UI/kg una vez a la semana, o 100 UI/kg una vez cada 10 días.
- Ajustar el esquema de dosis basado en la respuesta individual.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

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

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

3.1.3.2. PREMARIN® 0.3 mg GRAGEAS

Expediente : 19908248
 Radicado : 2016040132
 Fecha : 30/03/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.
 Fabricante : Pfizer Ireland Harmaceuticals

Composición: Cada gragea contiene estrógenos conjugados 0.3 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Suplencia estrogénica. Prevención de la osteoporosis.

Contraindicaciones:

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

- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

General:

Terapia combinada de Estrógenos-Gestágeno: Existen riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados con la utilización de la terapia combinada de estrógenos y un gestágeno en comparación con la terapia de solo estrógenos. Estos riesgos incluyen el aumento en el riesgo del infarto de miocardio, embolia pulmonar, cáncer de mama invasivo y cáncer de ovario.

Riesgo Cardiovascular:

Con la TE se ha reportado un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda (TVP).

Los pacientes que presentan factores de riesgo de trastornos tromboticos deberán permanecer bajo estricta observación.

Los pacientes que están en riesgo de desarrollar migrañas con aura puede estar en riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y deben mantenerse bajo observación cuidadosa.

Accidente cerebrovascular:

En el subestudio del WHI (Iniciativa de la salud en la Mujer), en la administración de solo estrógeno, se reportó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres de 50 a 79 años de edad que recibían EC (0,625 mg) diariamente comparado con las que recibían placebo (45 versus 33 por 10.000 mujeres/año).

El incremento en el riesgo fue demostrado en el primer año y persistió.

El análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años de edad sugirió que no existió aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres que recibían EC (0,625 mg) con respecto a las que recibían placebo (18 versus 21 por 10.000 mujeres/año).

Si se sospecha u ocurre accidente cerebrovascular, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Premarin®.

Tromboembolia venosa (TEV):

En el subestudio con sólo estrógenos de la WHI, se reportó aumento estadísticamente significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (23 vs. 15 por 10.000 mujeres/año).

Se reportó también aumento del riesgo de embolia pulmonar (EP) aunque no alcanzó significancia estadística. El aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (TVP y EP) fue demostrado durante los primeros dos años (30 vs. 22 por 10.000 mujeres-año). Si un episodio de tromboembolia venosa ocurre o se sospecha, se debe discontinuar inmediatamente Premarin®.

Si se desarrollan anomalías visuales, suspenda Premarin® mientras espera el examen que permite determinar si existe pérdida repentina parcial o completa de la visión o inicio repentino de exoftalmía, dislopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, Premarin® deberá interrumpirse. La trombosis vascular retiniana se ha reportado en pacientes que reciben estrógenos con o sin gestágenos.

Si es posible, Premarin® debe discontinuarse al menos cuatro a seis semanas antes de una cirugía con la que se asocia mayor riesgo de tromboembolia, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasias malignas:

Cáncer endometrial:

La utilización de estrógenos sin oposición en mujeres con el útero intacto se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer endometrial.

El riesgo de cáncer endometrial informado entre las usuarias de estrógenos sin oposición es de 2 a 12 veces mayor que en las no usuarias, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, con un incremento de riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante por lo menos 8 a 15 años después de que la TE se ha discontinuado. La adición de un gestágeno en la terapia estrogénica posmenopáusica ha demostrado reducir el riesgo de hiperplasia, que puede ser un precursor del cáncer endometrial.

Es muy importante la vigilancia clínica de todas las mujeres que toman estrógeno o combinaciones de estrógeno con gestágeno. Las medidas de diagnósticas adecuadas, deben efectuarse para descartar la malignidad en todos los casos de hemorragia uterina anormal recurrente o persistente, sin diagnóstico.

Cáncer de mama:

Los estudios que involucraron la utilización de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, han reportado resultados inconsistentes sobre el riesgo de cáncer de mama. El estudio

clínico aleatorio más importante es la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés). En este subestudio de estrógenos solos del estudio WHI, después de un promedio de 7.1 años de seguimiento, EC (0.625 mg por día) no fue asociado con un incremento en el cáncer de mama invasivo.

Algunos estudios observacionales han reportado un incremento del riesgo de cáncer de mama para la terapia de solo estrógenos después de varios años de uso. El riesgo aumentó con la duración de la utilización, y pareció retornar a los valores iniciales aproximadamente cinco años después de finalizar el tratamiento (sólo los estudios observacionales tienen datos sustanciales sobre riesgo después de finalizar el tratamiento).

Se ha reportado que la terapia de estrógenos produce un incremento de las mamografías anormales que requieren evaluaciones adicionales.

Cáncer Ovárico:

En algunos estudios epidemiológicos, la utilización de terapia de estrógenos, se ha asociado con aumento del riesgo relativo de cáncer ovárico después de múltiples años de utilización.

Otros estudios epidemiológicos no han encontrado esas asociaciones.

Demencia:

El grupo de solo estrógeno en el Estudio de la Memoria de la Iniciativa de Salud para la Mujer (WHIMS por sus siglas en inglés), un estudio complementario de WHI que incluyó mujeres postmenopáusicas entre 65-79 años de edad, reportó un riesgo relativo (RR) de demencia probable por estrógenos conjugados solos con respecto a placebo de 1,49 [RR 1,49 (IC 95% 0,83-2,66)].

Se desconoce si estos hallazgos aplican a mujeres postmenopáusicas jóvenes.

Enfermedad vesiculobiliar:

Se ha informado aumento de 2 a 4 veces del riesgo de enfermedad vesiculobiliar que requiere cirugía en mujeres que reciben TE.

Inmunitario:

Angioedema:

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

Precauciones:

Retención de líquidos:

Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia:

En el estudio Salud y Osteoporosis, Gestágeno y Estrógeno (HOPE por sus siglas en inglés) el porcentaje promedio de aumento en los triglicéridos séricos con relación al inicio del estudio después de un año de tratamiento con EC 0,625 mg, 0,45 mg y 0,3 mg comparado y placebo fueron 34,2; 30,2; 25,0 y 10,8 por ciento , respectivamente.

Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la Función Hepática y Antecedentes de Ictericia Colestática:

Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la Tensión Arterial:

En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE, lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de Otras Condiciones:

La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos

solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

Hipocalcemia:

Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo:

La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de subterapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio:

La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Embarazo:

Premarin® no debe utilizarse durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Premarin® tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Lactancia:

No se debe usar Premarin® durante la lactancia.

La administración de estrógenos a madres lactantes ha demostrado disminuir la cantidad y la calidad de la leche materna. Cantidades detectables de estrógenos se han identificado en la leche materna de mujeres que recibieron el medicamento. Se debe tener precaución cuando se administra terapia estrogénica a madres lactantes.

Reacciones adversas:

TABLA 1: Grageas -Reacciones Adversas

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e Infestaciones	
Poco Común:	Vaginitis, incluyendo candidiasis vaginal
Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raro:	Cáncer de mama, cáncer ovárico, cambios fibroquísticos de las mamas, potenciación del crecimiento de meningioma maligno.
Muy Raro:	Cáncer endometrial, aumento de hemangiomas hepáticos
Trastornos del sistema inmune	
Poco Común	Hipersensibilidad.
Muy Raro:	Urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides,
Trastornos de metabolismo y la nutrición	
Raro:	Intolerancia a la glucosa
Muy Raro:	Exacerbación de la porfiria. Hipocalcemia (en mujeres con enfermedad que las pueda predisponer a hipocalcemia severa).
Trastornos psiquiátricos	
Poco Común:	Cambios en la libido, alteración del humor, depresión y demencia
Raro:	Irritabilidad.
Trastornos del Sistema Nervioso	
Poco Común:	Mareo, dolor de cabeza, migraña, nerviosismo
Raro:	Accidentes cerebrovascular/apoplejía/"derrame", exacerbación de la epilepsia

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Muy Raro:	Exacerbación de la Corea
Trastornos de los ojos	
Poco Común:	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy Raro:	Trombosis vascular retiniana
Trastornos Cardíacos	
Raro:	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Poco común:	Trombosis venosa, embolia pulmonar
Raro:	Tromboflebitis superficial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Raro:	Exacerbación del asma
Trastornos Gastrointestinales	
Poco Común:	Nauseas, distensión abdominal y dolor abdominal
Raro:	Vómito, pancreatitis, colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	
Poco común:	Enfermedad vesiculobiliar
Muy Raro:	Ictericia colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común:	Alopecia
Poco Común:	Cloasma/ melasma, hirsutismo, prurito y erupción cutánea
Muy Raro:	Eritema multiforme, eritema nodular
Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos:	
Común:	Artralgia, calambres en las piernas

SISTEMA DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	
Común:	Hemorragia uterina anormal, dolor en las mamas (mastalgia), aumento de la sensibilidad en las mamas, aumento del volumen y secreción, leucorrea.
Poco Común:	Cambios en el flujo menstrual y cambios en el ectropión cervical y secreción
Raro:	Dismenorrea, dolor pélvico, galactorrea y aumento del tamaño de los leiomiomas uterinos
Muy Raro:	Hiperplasia endometrial
Desconocido	Ginecomastia en hombres.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	
Poco Común:	Edema
Investigaciones	
Común:	Cambios en el peso (aumento o disminución), Incremento de los triglicéridos
Muy Raro:	Incremento de la presión arterial

Interacciones:

Datos de un estudio de interacciones medicamentosas entre estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que la disposición farmacocinética de ambos medicamentos no se altera cuando son coadministradas. Otros estudios clínicos de interacciones medicamentosas con otros medicamentos no se han realizado con estrógenos conjugados.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos son metabolizados parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los estrógenos. Los inductores de CYP3A4, tales como preparaciones de la Yerba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina y dexametasona pueden reducir la concentración plasmática de los estrógenos, resultando posiblemente en una reducción de los efectos terapéuticos y/o cambio en el perfil de la hemorragia uterina. Los Inhibidores de CYP3A4, como por ejemplo cimetidina, eritromicina, claritromicina, ketoconazol,

itraconazol, ritonavir y jugo de toronja, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógeno y pueden producir efectos secundarios.

Interferencias con pruebas de laboratorio y otros exámenes diagnósticos:

Interacciones con pruebas de laboratorio:

Se puede presentar aceleramiento en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de protrombina, el tiempo de agregación plaquetaria; aumento en el conteo de plaquetas, aumento de los factores II, antígeno del factor VII, antígeno del factor VIII, actividad coagulante del factor VIII, complejos IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y betatromboglobulina; disminución en los niveles del antifactor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III, aumento en los niveles de fibrinógeno y de la actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno plasminógeno y de su actividad.

Los estrógenos aumentan la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) que produce aumento de la hormona tiroidea total circulante, medida por la proteína fijadora de yodo (PBI), los niveles de T4 por columna o por radioinmunoanálisis o niveles de T3 por radioinmunoanálisis, la captación por resina de T3 se disminuye, como reflejo de la TBG elevada. Las concentraciones libres de T4 y T3 permanecen inalteradas.

Otras proteínas fijadoras pueden presentar niveles séricos elevados, como por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) o la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG), lo que produce aumento de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas pueden reducirse. Aumento de las concentraciones plasmáticas de las subfracciones de colesterol HDL y HDL2, reducción de las concentraciones de colesterol LDL, aumento en los niveles de triglicéridos.

Afectación de la tolerancia a la glucosa.

Se puede reducir la respuesta a la metirapona.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre deberá evaluarse cuidadosamente los eneficios con respecto a los riesgos de la TE, incluida la posible aparición de riesgos durante terapia continua. Los estrógenos con o sin gestágenos se deben prescribir a las dosis efectiva más baja y durante el periodo más corto consistente con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer. Las mujeres deben ser reevaluadas periódicamente para determinar si el tratamiento de los síntomas continúa siendo necesario.

Premarin® 0,3 mg.

Si se prescribe estrógeno a una mujer posmenopáusica con útero, podría ser apropiada la adición de un gestágeno. En algunos casos, las mujeres histerectomizadas con antecedentes de endometriosis podrían necesitar un gestágeno.

Las grageas se deben administrar enteras; no se deberán partir, aplastar, masticar o disolver en la boca.

Con base en la respuesta del paciente se pueden realizar ajustes a la dosis.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica:

- Cuando se prescribe únicamente para prevención de osteoporosis posmenopausica, la terapia debe considerarse únicamente para mujeres con riesgo significativo de osteoporosis y deben considerarse cuidadosamente agentes no-estrogénicos.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario

-Información para prescribir versión 29.0 de Abril 15 de 2015

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

3.1.3.3. FEVENY® ESTROGENOS CONJUGADOS 0,3 mg

Expediente : 20011415

Radicado : 2016041291

Fecha : 01/04/2016

Interesado : BCN Medical S.A.

Fabricante : Xinjiang Nuziline Biopharmaceutical. CO. LTD. China

Composición: Cada tableta recubierta contiene estrógenos conjugados 0,3 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Suplencia estrogenica

Contraindicaciones: Embarazo, pacientes con historia familiar o personal de cáncer de mama o del tracto genital, desórdenes tromboembólicos, daño hepático, sangrado

vaginal no diagnosticado. Adminístrese con precaución a pacientes epilépticos, con falla cardíaca o renal, porfiria o diabetes.

Precauciones y advertencias: NA

Reacciones adversas: El riesgo de cualquier efecto adverso serio es mínimo para mujeres que emplean bajas dosis de estrógenos. El riesgo de proliferación endometrial debe ser considerado con el uso de estrógenos vaginales, con o sin efectos sistémicos. La terapia con estrógenos y estrógenos /progestina ha sido asociada con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio y evento cerebrovascular como trombosis y embolismo pulmonar. Si se sospecha alguno de estos efectos la terapia debe ser suspendida inmediatamente.

Otros efectos adversos que se pueden presentar son los siguientes; dolor o inflamación de los senos, dolor de cabeza, náuseas, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, sangrado o manchado uterino (inusual o inesperado), discomfort vaginal, dolor o ulceración debida a objetos extraños, dolor abdominal o lumbar y leucorrea (descarga vaginal clara).

Dosificación y Grupo Etario:

- Mujeres postmenopáusicas con uretritis atrofica que presentan disuria, frecuencia urinaria, urgencia urinaria o incontinencia urinaria.
- Mujeres postmenopáusicas con síntomas de vaginitis atrofica debida a deficiencia de estrógenos
- Mujeres con atrofia vulvar sintomática debida a la deficiencia de estrógenos conjugados.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información sobre en que países se comercializa el producto de la referencia e información poscomercialización actualizada y analizada en la que se incluyan los reportes en Colombia.

3.1.3.4. BLES

Expediente : 20097960
Radicado : 2015114173
Fecha : 01/04/2016
Interesado : Avalon Pharmaceutical
Fabricante : BLES Biochemicals Inc

Composición: Cada mL contiene 27 mg de fosfolípidos (surfactante lípido de extracto bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión estéril en viales de una sola dosis

Indicaciones: Bles está indicado en el tratamiento de rescate del Síndrome Neonatal de Distrés Respiratorio (NRDS/ Enfermedad de la Membrana Hialina). Debe ser administrado lo más pronto posible en los infantes a los que se les ha confirmado NRDS por medio de rayos X y que requieran de ventilación mecánica, con una proporción confirmada de oxígeno arterial/ alveolar (PaO_2/PAO_2) <0.22 .

Contraindicaciones: El uso de Bles está contraindicado en infantes con hemorragia pulmonar activa.

Precauciones y advertencias:

La administración de Bles debe llevarse a cabo en instalaciones clínicas ampliamente supervisadas con disponibilidad inmediata de neonatólogos y otros médicos con experiencia en intubación, el manejo de ventiladores y cuidado general de los neonatos. BLES puede afectar la oxigenación y el funcionamiento pulmonar rápidamente. En algunos infantes puede presentarse hiperoxia apenas minutos después de la administración.

Episodios transitorios de bradicardia y una disminución en la saturación de oxígeno, pueden ocurrir durante la dosificación.

Reacciones adversas: Se presentaron eventos adversos muy comunes en $\geq 10\%$ de los infantes que recibieron Bles en un estudio pivotal controlado, en orden de frecuencia descendente fueron: ductus arterioso persistente, disminución en el funcionamiento de las válvulas pulmonares posterior a la dosificación, hemorragia intraventricular en todos los grados, sepsis, retinopatía del prematuro, bradicardia y hemorragia intraventricular severa.

Los eventos adversos comunes ocurrieron en $\geq 1\%$ y $< 10\%$ de los infantes que recibieron Bles, en orden descendente de frecuencia fueron, enfisema pulmonar intersticial, leucomalacia periventricular, pneumotórax, hemorragia pulmonar, complicaciones con la

intubación endotraqueal, enterocolitis necrosante, acidosis respiratoria, convulsiones, hipotensión, apneas, hidrocefalia y neumonía.

Dosificación y Grupo Etario:

Bles solamente está indicado en infantes pre término con Síndrome de Distrés Respiratorio. La dosis recomendada de Bles es de 5ml/kg de 27 mg de fosfolípidos/ml, que equivale a 135 mg de fosfolípidos/kg. Se pueden administrar hasta 3 dosis subsecuentes de Bles dentro de los primeros 5 días de vida.

Vía de administración: Instilación intratraqueal

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Usos Institucionales

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000656 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 27 mg de fosfolípidos y 176-500 µg de surfactante – asociado con las proteínas B y C

Forma farmacéutica: Suspensión estéril en viales de una sola dosis

Indicaciones: Bles está indicado en el tratamiento de rescate del Síndrome Neonatal de Distrés Respiratorio (NRDS/ Enfermedad de la Membrana Hialina). Debe ser administrado lo más pronto posible en los infantes a los que se les ha confirmado NRDS por medio de rayos X y que requieran de ventilación mecánica, con una proporción confirmada de oxígeno arterial/ alveolar (PaO₂/PAO₂) <0.22.

Contraindicaciones: El uso de Bles está contraindicado en infantes con hemorragia pulmonar activa.

Precauciones y advertencias:

La administración de Bles debe llevarse a cabo en instalaciones clínicas ampliamente supervisadas con disponibilidad inmediata de neonatólogos y otros médicos con experiencia en intubación, el manejo de ventiladores y cuidado general de los neonatos. BLES puede afectar

general de los neonatos. BLES puede afectar la oxigenación y el funcionamiento pulmonar rápidamente. En algunos infantes puede presentarse hiperoxia apenas minutos después de la administración. Episodios transitorios de bradicardia y una disminución en la saturación de oxígeno, pueden ocurrir durante la dosificación.

Reacciones adversas: Se presentaron eventos adversos muy comunes en $\geq 10\%$ de los infantes que recibieron Bles en un estudio pivotal controlado, en orden de frecuencia descendente fueron: ductus arterioso persistente, disminución en el funcionamiento de las válvulas pulmonares posterior a la dosificación, hemorragia intraventricular en todos los grados, sepsis, retinopatía del prematuro, bradicardia y hemorragia intraventricular severa.

Los eventos adversos comunes ocurrieron en $\geq 1\%$ y $< 10\%$ de los infantes que recibieron Bles, en orden descendente de frecuencia fueron, enfisema pulmonar intersticial, leucomalacia periventricular, pneumotórax, hemorragia pulmonar, complicaciones con la intubación endotraqueal, enterocolitis necrosante, acidosis respiratoria, convulsiones, hipotensión, apneas, hidrocefalia y neumonía.

Dosificación y Grupo Etario:

Bles solamente está indicado en infantes pre término con Síndrome de Distrés Respiratorio. La dosis recomendada de Bles es de 5ml/kg de 27 mg de fosfolípidos/ml, que equivale a 135 mg de fosfolípidos/kg. Se pueden administrar hasta 3 dosis subsecuentes de Bles dentro de los primeros 5 días de vida.

Vía de administración: Instilación intratraqueal

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Usos Institucionales

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar la versión del inserto solicitado por cuanto se reportan versiones diferentes en el formato y en el documento.

3.1.3.5. GAMMARAAS 5%

Expediente : 19963035

Radicado : 2015125804
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Shanghai Raas Blood Products, LTD.

Composición: Cada vial de 100mL contiene 5 g de inmunoglobulina humana virus inactivada

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral inmunodeficiencia secundaria trasplante alogénico de médula ósea - inmunomodulación púrpura trombocitopénica idiopática síndrome de guillan barré Enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones: Personas que tienen una respuesta sistémica anafiláctica o severa a la inmunoglobulina o tienen antecedentes de otras reacciones alérgicas severas. Personas con deficiencia selectiva de IgG que tienen anticuerpos anti IgG

Precauciones y advertencias:

- * Debe administrarse solo por vía Intravenosa
- * Si se requiere dilución, debe diluirse con inyección de Dextrosa al 5% , sin embargo se debe tener cuidado en pacientes diabéticos.
- * El producto no debe utilizarse si la dilución parece turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o hay alguna grieta en la botella o el producto ya esta vencido.
- * El frasco aspirado debe usarse para una sola infusión y no debe usarse para otra infusión o para otros pacientes.
- * Se debe tener precaución con el desorden severo álcali metabólico.
- * Se debe tener precaución en mujeres embarazadas o las mujeres o que probablemente van a quedar embarazadas. Si se requiere la administración el curso de la administración debe ser estrictamente monitoreado por un medico.

Reacciones adversas:

En general la incidencia de reacciones adversas es rara. Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza, palpitación y nauseas. Estas reacciones a menudo se relacionan con la tasa de infusión y las diferencias individuales. Las reacciones a menudo son leves y ocurren una hora después de la infusión, de modo que se recomienda se monitoreen periódicamente las condiciones generales y signos vitales del paciente durante el curso de la infusión; la infusión debe reducirse o suspenderse si es necesario. Los pacientes por lo general pueden recuperarse por si mismos sin tratamientos específicos. Pocos pacientes pueden tener las reacciones adversas indicadas después de la infusión y por lo general también pueden recuperarse por si mismos en 24 horas.

Interacciones: Se debe administrar por vía intravenosa separada, no debe administrarse con otros medicamentos

Dosificación y grupo etario:

La dosis de Gamaraas debe ser prescrita por el medico. La dosis recomendada es:

- Inmunodeficiencia primaria: primera dosis 400mg/Kg (peso corporal) , dosis de mantenimiento : 200 – 400 mg/Kg (peso corporal, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el nivel de IgG sérico, se recomienda una vez al mes)
- Púrpura trombocitopenia idiopática (ITP): 400mg /Kg (peso corporal) como una sola infusión, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el recuento plaquetario, se recomienda una vez por semana.
- Infecciones Severas: 200 – 400 mg / Kg (peso corporal) / día por 2 a 3 días
- Síndrome de Kawasaki: en 10 días del curso del síndrome e de Kawasaki, 2.0 g/Kg (peso corporal) que se pueden administrar como una sola infusión.

Vía de administración: IV - Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001852 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para seguir con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.3.6. SAIZEN® 6 mg y 20 mg

Expediente : 20037076
 Radicado : 2016043661
 Fecha : 06/04/2016
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck Serono S.p.A.

Composición:

Cada cartucho contiene 6 mg de somatropina (5,83 mg/ mL)

Cada cartucho contiene 20 mg de somatropina (8,0 mg/ mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de largo plazo de niños con crecimiento deficiente debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.
- Síndrome de Turner.
- Tratamiento de trastornos de crecimiento en niños de baja talla nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG).
- Saizen está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepúberes con insuficiencia renal crónica (IRC).
- En el tratamiento de adultos con déficit acentuado de la hormona de crecimiento (AGHD).

Contraindicaciones:

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.
- Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa

El tratamiento con cantidades farmacológicas de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.

Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisis fusionada.

- En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones Generales:

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada.

Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección.

La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco:

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi:

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina:

Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa.

Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes.

Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento.

En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con somatropina.

Hipotiroidismo:

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática:

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usa Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia:

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubieren o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral:

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®.

En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de

dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico.

El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica:

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG:

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.

En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigra) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica:

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal:

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos:

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular.

Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis. .

Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos:

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo.

Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor:

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente.

En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia.

Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis:

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con somatropina, especialmente los niños, que desarrollan dolor abdominal.

Reacciones adversas:

En el caso de las reacciones adversas observadas durante la vigilancia post-comercialización, no se ha realizado la cuantificación de la frecuencia, pero son generalmente No Frecuentes o Muy raras.

Las reacciones adversas reportadas más abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia con que ocurren, según:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($>1/100 - <1/10$)

No frecuente ($>1/1000 - <1/100$)

Raro ($>1/10\ 000 - <1/10\ 000$)

Muy raro ($\leq 1/10000$)

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej.: eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, hematoma).

Frecuente (en adultos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

No frecuente (en pacientes pediátricos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frecuencia no conocida: Lipoatrofia localizada.

Trastornos del SNC:

Frecuente: Cefaleas

No frecuente: Hipertensión intracraneal idiopática

Trastornos endócrinos:

Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo

Trastornos músculo esqueléticos:

Frecuencia no conocida: Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Trastornos metabólicos y de nutrición:

Frecuencia no conocida: Hiperglicemia

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Un paciente podría presentar anticuerpos frente a la Somatropina. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos, aunque hasta la fecha los anticuerpos han sido de baja capacidad de unión y no se han acompañado de atenuación del crecimiento, excepto en pacientes que presentaran deleciones de ciertos genes. En muy raras instancias, donde la baja estatura es debida a delección del complejo del gen de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir anticuerpos que atenúen el crecimiento. Éstos no suelen asociarse a ningún efecto secundario y no interfieren con el crecimiento

El tratamiento con hormona de crecimiento puede provocar resistencia a la insulina. Su hijo debe ser observado para descartar intolerancia a la glucosa. La administración irregular del medicamento puede dar lugar a un descenso en el nivel de azúcar en sangre, que puede manifestarse como temblor y mareo.

Algunos niños con déficit de hormona de crecimiento han presentado leucemia, tanto si habían recibido hormona de crecimiento como si no, por lo que el riesgo de presentar leucemia podría ser ligeramente mayor que en los niños sin déficit de hormona de crecimiento. No se ha demostrado una relación causa-efecto con la hormona de crecimiento.

Si su hijo presenta una cojera no explicada, póngase en contacto con su médico o enfermera.

Si alguno de los efectos secundarios se torna serio, o si presenta cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando Corticoides, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como

el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Quando se administra Saizen® en combinación con medicamentos metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños y Adolescentes:

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

- 1) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7–1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).
- 2) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel).
1. Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.
- 3) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).
- 4) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0.067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel).

El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más).

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos:

1) Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Vía de administración: Vía subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario

-Inserto: basado en CCDS versión: 2.0 de 28.01.2016

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

Indicaciones:

- Tratamiento de largo plazo de niños con crecimiento deficiente debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.
- Síndrome de Turner.
- Tratamiento de trastornos de crecimiento en niños de baja talla nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG).
- Saizen está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepuberales con insuficiencia renal crónica (IRC).

- En el tratamiento de adultos con déficit acentuado de la hormona de crecimiento (AGHD).

Contraindicaciones:

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.
- Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®:
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa

El tratamiento con cantidades farmacológicas de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.

Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisis fusionada.

- En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones Generales:

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada. Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección.

La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco:

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi:

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina:

Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa.

Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes.

Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento.

En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con somatropina.

Hipotiroidismo:

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática:

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usa Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia:

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubieren o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral:

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®.

En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico.

El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica:

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG:

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.

En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigra) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica:

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal:

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos:

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular.

Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis. .

Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos:

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo.

Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor:

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente. En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en

particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia.

Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis:

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con somatropina, especialmente los niños, que desarrollan dolor abdominal.

Reacciones adversas:

En el caso de las reacciones adversas observadas durante la vigilancia post-comercialización, no se ha realizado la cuantificación de la frecuencia, pero son generalmente No Frecuentes o Muy raras.

Las reacciones adversas reportadas más abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia con que ocurren, según:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($>1/100 - <1/10$)

No frecuente ($>1/1000 - <1/100$)

Raro ($>1/10\ 000 - <1/1000$)

Muy raro ($\leq 1/10000$)

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej.: eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, hematoma).

Frecuente (en adultos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

No frecuente (en pacientes pediátricos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frecuencia no conocida: Lipoatrofia localizada.

Trastornos del SNC:

Frecuente: Cefaleas

No frecuente: Hipertensión intracraneal idiopática

Trastornos endócrinos:

Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo

Trastornos músculo esqueléticos:**Frecuencia no conocida: Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral****Trastornos metabólicos y de nutrición:****Frecuencia no conocida: Hiperglicemia****Trastornos gastrointestinales:****Frecuencia no conocida: Pancreatitis**

Un paciente podría presentar anticuerpos frente a la Somatropina. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos, aunque hasta la fecha los anticuerpos han sido de baja capacidad de unión y no se han acompañado de atenuación del crecimiento, excepto en pacientes que presentaran delecciones de ciertos genes. En muy raras instancias, donde la baja estatura es debida a delección del complejo del gen de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir anticuerpos que atenúen el crecimiento. Éstos no suelen asociarse a ningún efecto secundario y no interfieren con el crecimiento

El tratamiento con hormona de crecimiento puede provocar resistencia a la insulina. Su hijo debe ser observado para descartar intolerancia a la glucosa. La administración irregular del medicamento puede dar lugar a un descenso en el nivel de azúcar en sangre, que puede manifestarse como temblor y mareo.

Algunos niños con déficit de hormona de crecimiento han presentado leucemia, tanto si habían recibido hormona de crecimiento como si no, por lo que el riesgo de presentar leucemia podría ser ligeramente mayor que en los niños sin déficit de hormona de crecimiento. No se ha demostrado una relación causa-efecto con la hormona de crecimiento.

Si su hijo presenta una cojera no explicada, póngase en contacto con su médico o enfermera.

Si alguno de los efectos secundarios se torna serio, o si presenta cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando Corticoides, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Cuando se administra Saizen® en combinación con medicamentos metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños y Adolescentes:

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

- 5) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7–1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).
- 6) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel).
2. Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.
- 7) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).
- 8) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0.067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel).

El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más).

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos:

- ### 1) Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser

modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Vía de administración: Vía subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto: basado en CCDS versión: 2.0 de 28.01.2016 para el producto de la referencia.

3.1.3.7. ADYNOVATE 1000 UI

Expediente : 20107760
 Radicado : 2016044460
 Fecha : 07/04/2016
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Baxalta US Inc.

Composición: Cada vial contiene 1000 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII [véase Posología y Administración (2)].
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido

nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.

- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
------------------------------	---	----------------	----------------------------	--------------------------

Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir revisado 11/2015

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

Composición: Cada vial contiene 1000 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si

no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- **Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.**
- **Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.**

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante

expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
---	--------	-------	------	--

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir revisado 11/2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.3.8. ADYNOVATE 500 UI

Expediente : 20107761
 Radicado : 2016044471
 Fecha : 07/04/2016
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Baxalta US Inc.

Composición: Composición: Cada vial contiene 500 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = $[\text{Dosis total (UI)} / \text{peso corporal (kg)}] \times 2 \text{ (UI/dL por UI/kg)}$

$$\text{Dosis (UI)} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o \% del normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Información para prescribir revisado 11/2015

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

Composición: Composición: Cada vial contiene 500 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir revisado 11/2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.3.9. ADYNOVATE 2000 IU

Expediente : 20107757
Radicado : 2016044413
Fecha : 07/04/2016
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxalta US Inc.

Composición: Composición: Cada vial contiene 2000 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, ADVATE. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido

nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.

- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de ADYNOVATE para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento

Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir revisado: 11/2015

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

Composición: Composición: Cada vial contiene 2000 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, ADVATE. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si

no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- **Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII.**
- **Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.**

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- **En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.**
- **Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.**
- **La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.**
- **La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.**
- **Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante**

expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de ADYNOVATE para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se

intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza				detenga el sangrado
---	--	--	--	---------------------

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.
Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir revisado: 11/2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.3.10. ADYNOVATE 250 IU

Expediente : 20107763
Radicado : 2016044499
Fecha : 07/04/2016
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxalta US Inc.

Composición: Composición: Cada vial contiene 250 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII [véase Posología y Administración (2)].
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia

no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = $[\text{Dosis total (UI)} / \text{peso corporal (kg)}] \times 2 \text{ (UI/dL por UI/kg)}$

Dosis (UI) = $\text{Peso corporal (kg)} \times \text{Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o \% del normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir revisado: 11/2015

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

Composición: Composición: Cada vial contiene 250 IU de factor VIII humano recombinante pegilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Adynovate, Factor Antihemofílico (Recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado

Adynovate no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate, a la molécula original (Advate), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad con Adynovate. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluyendo la molécula original, Advate. Los signos tempranos de reacciones alérgicas que pueden evolucionar a anafilaxia pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancia, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración si se producen reacciones de hipersensibilidad y proceda con el tratamiento adecuado.

Anticuerpos neutralizantes:

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de Adynovate. Monitoree a todos los pacientes regularmente mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado inhibidores del Factor VIII. Si no se produce el aumento esperado en los niveles plasmáticos del factor VIII o si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, deberá realizarse un ensayo para medir la concentración de inhibidores al factor VIII.

Monitoreo de pruebas de laboratorio:

- Monitoree la actividad del factor VIII en el plasma realizando un ensayo de coagulación de una etapa validado para confirmar que se han logrado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII [véase Posología y Administración (2)].
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad de factor VIII en el plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de Adynovate, emplee Unidades Bethesda (BU) para establecer los niveles de los inhibidores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$ de los sujetos) documentadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náusea.

Interacciones: NA

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
------------------------------	--------------------------------	----------------	----------------------------	--------------------------

	(UI/dL o % del normal)			
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Para adolescentes y pacientes mayores de doce (12) años.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir revisado: 11/2015 para el producto de la referencia.

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

**3.1.3.11. AMGEVITA 40 mg / 0.8 mL
AMGEVITA 20 mg / 0.4 mL**

Expediente : 20108486
Radicado : 2016053525
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 0.8 mL de solución contiene 40 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Amgevita puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: Amgevita está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (*PJIA*, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes con un peso de 47 kg y mayor, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente").

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinnitus.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos

tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del *TNF*, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios realizados en adultos con enfermedad de crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.

Sistema/órgano	Reacción adversa
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg

administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosterides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con AMGEVITA. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Amgevita para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
15 kg (33 lbs) a menor a 30 kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y peso corporal menor a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el Día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de 20 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el Día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alterna

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Psoriasis en placa en pediatría: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión 1 de Marzo de 2016

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

3.1.3.12. ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg/0,4 mL)
ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 60 mg/0,6 mL)
ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 80 mg/0,8 mL)

Expediente : 20013938
Radicado : 2015105581/2016016543
Fecha : 19/01/2016
Fecha CR : 02/02/2016
Interesado : Vitalis S.A.C.I.
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL
Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL
Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado o. La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda

(Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)

- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar).

Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica.

(Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)

- Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina).

(Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)

- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosos solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo antiplaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.
- Hemorragias
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo.
En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

–No intercambiar Enoxatal con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

–Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

–Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 12 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía

de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina $<30 \text{ ml/min}$, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.
 - Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.
- Hemorragia en pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
 - Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30 \text{ ml/min}$) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la

exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.

Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica

- Pacientes de bajo peso

En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.

- Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

- Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres

embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Pruebas de laboratorio

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

– Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina.

Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test *in vitro* de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia "no conocida".

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepato biliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercaliemia.

*; tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

** : niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxatal después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.
- Trastornos del sistema nervioso
Dolor de cabeza.
- Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático
 - Anemia hemorrágica
 - Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades
- Eosinofilia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica
 - Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
 - Alopecia.
- Trastornos hepatobiliares
 - Lesión hepática hepatocelular
 - Lesión hepática colestásica.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
 - Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipyridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

1. En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención

La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

2. En pacientes no quirúrgicos:

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.
- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxatal debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día. Tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxatal). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Enoxatal es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado)
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxatál es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxatal es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxatal SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxatal.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal grave:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{ml/min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:

1 mg/kg SC dos veces al día

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años

Posología estándar:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)

Insuficiencia renal grave:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

Posología estándar:

0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).

Insuficiencia renal grave:

1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa)

Posología estándar:

40 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Posología estándar:

20 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada

Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

Enoxatal se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Técnica para la inyección subcutánea:

La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxatal se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral.

La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Inyección IV en bolo:

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):

Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxatal con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxatal para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxatal puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013180 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado 2016016543 al radicado de la referencia.

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

3.1.3.13. STREPTONASE 750.000 UI STREPTONASE 1.500.000 UI

Expediente : 19963213/19963211
Radicado : 2015113736
Fecha : 02/03/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada frasco-ampolla de 750.000 U.I. contiene:
Estreptoquinasa 750.000 UI

Cada frasco ampolla de 1.500.000 U.I. contiene:
Estreptoquinasa 1.500.000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar agudo masivo, oclusiones agudas arteriales por embolismo o trombosis.

Contraindicaciones: Hipertensión severa, defectos en la coagulación, diabetes hemorrágica, trauma o cirugía reciente, seis primeros meses de embarazo, infección streptococcica o endocarditis bacteriana sub-aguda, periodo menstrual, retinopatía diabética.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Este medicamento debe ser administrado con orientación y supervisión del médico con experiencia en tratamientos intensivos y solamente debe ser empleado en pacientes hospitalizados. Se debe evaluar el riesgo del tratamiento en los siguientes casos:

- Cualquier estado en que el sangrado representa un riesgo para la persona, o sea de difícil seguimiento como, por ejemplo, sangrados intestinales recientes, operaciones recientes, aborto, parto reciente, sangrado del sistema urinario y genital, sangrado en los ojos;
- Enfermedades pulmonares, diabetes mellitus, embarazo;
- En pacientes con trombosis venosa profunda, tratados por más de 14 días, en pacientes con infarto, tratados por más de 12 horas no se puede esperar respuesta en el tratamiento debido al riesgo del aumento de la resistencia a la estreptoquinasa, el uso del medicamento puede que no sea efectivo si es administrado en un plazo superior a 5 días de la primera administración;
- Puede también ocurrir un efecto reducido en pacientes con infecciones como faringitis, fiebre reumática aguda e inflamación aguda de los riñones.

Principales cuidados para el uso concomitante con otros medicamentos:

En general, Streptonase® no debe ser utilizado en pacientes que estén siendo tratados con los siguientes medicamentos:

- Alopurinol;
- Esteroides anabolizantes;
- Androgénicos;
- Hormonas de tiroides;
- Derivados del ácido propiónico;
- Fenilbutazona, indometacina;
- Tetraciclinas;
- Ácido valpróico;
- Tiouracil y
- Sulfonamidas.

Reacciones adversas:

- Hemorragias: pueden ser precipitadas, principalmente en lesiones locales. Si ocurren estas hemorragias, deben tomarse medidas necesarias para controlar la hemorragia. La interrupción prematura de la terapia no es necesaria en estos casos.
- Fueron reportadas hemorragias internas graves que envuelven lesiones gastrointestinales, hepáticas, genitourinarias, retro-peritoneales, ruptura esplénica y casos aislados de hemorragia intra-craniana con complicaciones (pudiendo presentar resultado fatal). Durante el tratamiento de infarto agudo de miocardio puede ocurrir en casos aislados, hemorragias en el pericardio, incluso ruptura miocárdica. En las complicaciones hemorrágicas serias puede ser administrado un inhibidor de proteínas, por ejemplo la aprotinina, en las dosis: inicial 500.000 U.I.C. por hora, o si es necesario, hasta 1.000.000 U.I.C. acompañada de 50.000 U.I.C. por hora hasta detener la hemorragia.

En seguida, se recomienda una combinación con anti-fibrinolíticos sintéticos.

- Reacciones alérgicas: pueden ocurrir reacciones inmediatas – Reacciones alérgicas-anafilácticas y anafilactóides, respectivamente con eritema, rubor, urticaria, así como

dispnea y bronco-espasmo. Exantema generalizado puede ser generalmente tratado con corticosteroides por vía intravenosa, reacciones tardías: En casos aislados, enfermedad del suero, artritis, vasculitis, nefritis y síntomas neuro-alérgicos (polineuropatía, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré) fueron relatadas en coincidencia temporal de la administración de estreptoquinasa. En caso de que ocurra una reacción alérgica, la infusión debe ser discontinuada y el tratamiento con corticosteroides, anti-histamínicos y, caso sea necesario, adrenalina debe ser administrada. Después de que los síntomas desaparezcan, el tratamiento con Streptonase® o fibrinolíticos homólogos puede ser continuado. Para el tratamiento de choque anafiláctico, se debe inyectar inmediatamente adrenalina por vía intravenosa lentamente, y adicionalmente altas dosis de corticosteroides por inyección, restaurar el volumen y oxigenar.

- Otras reacciones: se puede observar en el principio del tratamiento queda en la presión arterial, taquicardia o bradicardia, cefaleas o dolor en las espaldas, disturbios gastrointestinales, dolor muscular, escalofríos y aumento de la temperatura, astenia, mal-estar, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas, edema pulmonar.

Interacciones:

No se recomienda una dosis de estreptoquinasa en combinación con heparina, debido a que dosis concomitantes de estas drogas pueden causar hemorragias. Drogas que afecten la función plaquetaria, como preparaciones con ácido salicílico, pirazolona o derivados de indol, no deben ser administrados conjuntamente con estreptoquinasa debido al aumento del riesgo de hemorragias.

Dosificación y Grupo Etario:

Infarto agudo de miocardio: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa dentro de una hora, después de la aparición de los síntomas. Se puede asociar al ácido acetilsalicílico 160 mg por día durante un mes.

Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar: empiece el tratamiento lo más rápido posible, pues su eficacia es cuestionable cuando se empieza el tratamiento 14 días después de la aparición de los síntomas.

Trombólisis a largo plazo: empiece con 250.000 U.I.

Trombólisis a corto plazo: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa por hora.

Trombólisis local: Aplicación intra-arterial, con dosis en bolo de 1000 a 2000 U.I. de estreptoquinasa en intervalos de 3 a 5 minutos. No exceda 120.000 U.I.

Vía de Administración: Intravenosa, intracoronaria o intraarterial

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000580, generado por concepto

emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia.

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

3.1.3.14. ENOXALOW

Expediente : 20007984
 Radicado : 2015113723
 Fecha : 02/03/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros

anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow® así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombopprofilaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.
- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.
- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetorolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidrogel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalow® (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

Administración por vía subcutánea

Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow®

(enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalov® (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulaci3n del paciente (como promedio, de 7 a 10 d1as despu3s de la intervenci3n). Puede ser apropiada una duraci3n de tratamiento m1s prolongada en algunos pacientes y 3ste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulaci3n del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulaci3n total del paciente, por un per3odo m3ximo de 14 d3as.

2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis

Administración por vía intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparición de anillos de fibrina o de una sesión más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalaw® (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalov® (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posológico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la función renal.

Niños:

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado preseta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto versión 7000183-03

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

3.1.3.15. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025
Radicado : 2015123605
Fecha : 01/03/2016
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyetable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- **General:** Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.
- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica.

Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.

- **Trombocitopenia inducida por heparina:** Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento

en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o

disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

- Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una

Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $\leq$ 30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

3.1.3.16. OFTINAL

Expediente : 20106504
Radicado : 2016029193
Fecha : 07/03/2016
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravítrea

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

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa)
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD)
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.

Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Oftral está contraindicado en pacientes con antecedente conocido o sospechado de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente del producto. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamaciones oculares activas.

Precauciones y Advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravítreas se han asociado con endooftalmítis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endooftalmítis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.
- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición

sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.
- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.

- Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
- El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de ≥ 30 mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, la hiperemia ocular, el aumento de la presión intraocular, la vitritis, el desprendimiento del vítreo, la hemorragia retiniana, la alteración visual, la presencia de partículas flotantes en el vítreo, la hemorragia conjuntival, la irritación ocular, la sensación de cuerpo extraño en los ojos, el aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y el prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

- Muy frecuentes ($> 1/10$): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.
- Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio

pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifestadas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Ceguera, endooftalmítis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral.

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)
 - La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
 - El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
 - En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
 - Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
 - Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.
2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica
 - La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
 - El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etareo:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Vía de Administración: Solución para inyección intravítrea

Forma de administración

1. La frecuencia de administración de OFTINAL es de una (1) vez al mes. El intervalo entre una y otra aplicación del medicamento, no debe ser inferior a cuatro (4) semanas.
2. La administración de OFTINAL, debe ser llevada a cabo por un médico especialista en Oftalmología calificado, mediante técnicas de aplicación asépticas que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes, campos quirúrgicos y blefarostato estériles. Se debe evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda- previo a la inyección de OFTINAL-, la aplicación de un anestésico y un microbicida tópico de amplio espectro.

El paciente debe ser instruido en la administración de un medicamento oftálmico antimicrobiano, durante los tres días previos y durante los tres días posteriores a la aplicación de Oftinal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.3.17. HHT

Expediente : 19956333
Radicado : 2016035685
Fecha : 17/03/2016
Interesado : Biosidus S.A.
Fabricante : Biosidus S.A.

Composición: Cada vial con liofilizado contiene somatropina 4 UI (1,33 mg)

Forma farmacéutica: Inyectable liofilizado

Indicaciones:

HHT® está indicada para:

1. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento.
2. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por insuficiencia renal.
3. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con SPW. El diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
4. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricas que presentan Síndrome de Turner. Éste debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
5. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que nacieron pequeños para la edad gestacional y presentan retraso en el crecimiento con ausencia de recuperación de la talla a los dos años de edad.
6. Tratamiento de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos cuando están presentes los siguientes criterios:

a) Deficiencia de GH en adultos, aislada o con deficiencia de múltiples hormonas, que comienza como resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, irradiación o cirugía. Deficiencia de GH con inicio en la niñez que no fue confirmada hasta la adultez.

b) Cuando el resultado de la prueba estándar de estimulación para la hormona de crecimiento es negativo, con un pico máximo menor de 5 ng/ml por radioinmunoensayo (RIA) o menor de 2,5 ng/ml cuando es evaluado con anticuerpos monoclonales (IRMA).

7. En el síndrome de desgaste (wasting syndrome) en pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida): Este síndrome, frecuente en pacientes con SIDA, implica un deterioro en la calidad de vida y en casos extremos, pone en riesgo la vida del paciente. En pacientes con SIDA, la pérdida de peso y masa muscular se asocia a una mayor incidencia de traumatismos causados por accidentes. HHT® puede ser usada en pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) cuando su administración es monitoreada por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SIDA. Antes de comenzar el tratamiento con HHT® es importante descartar otras causas que pueden provocar la caquexia y la disminución de peso en el SIDA, incluyendo insuficiente aporte nutricional, infección secundaria (por ejemplo, tuberculosis), incapacidad de mantener una ingesta adecuada de comida (por ejemplo, complicaciones orales o esofágicas), síndrome de malabsorción, letargo, neoplasia, depresión, insuficiencia suprarrenal o hipogonadismo.

Contraindicaciones:

HHT® no debe ser administrada cuando existen evidencias de enfermedad neoplásica en actividad. En caso de antecedentes de neoplasia, deberá iniciarse el tratamiento con HHT® una vez finalizado el tratamiento antineoplásico correspondiente. Ante la evidencia de un tumor activo, deberá discontinuarse el tratamiento con HHT®. HHT® no debe ser administrada para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con HHT® en pacientes con complicaciones de cirugía a cielo abierto, cirugía abdominal o traumatismo, ni en pacientes que presentan falla respiratoria aguda. La hormona de crecimiento está contraindicada en pacientes con SPW, severamente obesos o que presentan deterioro respiratorio importante valorado por espirometría.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

El tratamiento con HHT® debe ser indicado por un especialista, quien mediante estudios adecuados, deberá verificar el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento, así como la eventual presencia de alteraciones en otras hormonas adenohipofisarias.

Durante el tratamiento con HHT®, deberá efectuarse un cuidadoso control sobre los pacientes con diabetes, con intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo como obesidad o historia familiar de diabetes de Tipo II. En pacientes insulino-dependientes, deberá ajustarse periódicamente la dosis de insulina.

Se han detectado algunos casos de leucemia en niños tratados con somatropina, con una frecuencia ligeramente mayor a la observada en los niños sin déficit de hormona de crecimiento, pero no pudo establecerse una relación de causalidad.

Algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo durante el tratamiento con HHT®, por lo que los pacientes deben ser sometidos a controles regulares de la función tiroidea.

Los pacientes pediátricos con desórdenes endócrinos, incluyendo DHC, tienen una alta incidencia de luxación de la epífisis del fémur. Durante el tratamiento con HHT®, deberá evaluarse cuidadosamente la aparición de renquera o manifestación de dolor en cadera o rodillas. Los pacientes con DHC secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados frecuentemente por la recurrencia o la progresión de la enfermedad.

Debe monitorearse la aparición de lesiones sospechosas de malignidad en la piel.

La escoliosis puede progresar en quienes experimentan un crecimiento rápido. En consecuencia, los pacientes con historia de escoliosis tratados con HHT® deben ser monitoreados por el riesgo de progresión de la misma. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el tratamiento con somatropina incremente la incidencia de escoliosis. La

escoliosis es común en pacientes con SPW no tratados; los médicos deben evaluar la posible presencia de esta anomalía, que puede hacerse evidente durante la terapia con somatropina.

Se ha notificado hipertensión intracraneal con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un número pequeño de pacientes tratados con hormona de crecimiento. En general, los síntomas ocurren dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. En todos los casos informados, estos síntomas desaparecieron luego de finalizada la terapia o tras la reducción de la dosis. Es recomendable la realización de un examen del fondo del ojo al comienzo del tratamiento y en forma periódica durante el mismo. Los pacientes con SPW e insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de padecer hipertensión endocraneana.

No hay estudios que demuestren si la somatropina altera la capacidad reproductiva o si es inocua durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias:

La hormona de crecimiento humana está clasificada como sustancia controlada y prohibida en la actividad deportiva (Clase E. Hormonas peptídicas: Miméticos y análogos). Se advierte a los deportistas que el principio activo de HHT® puede generar una reacción positiva en las pruebas que se practican en ocasión de los controles antidoping.

Reacciones adversas:

Se han comunicado efectos adversos en menos del 1% de los pacientes tratados con hormona de crecimiento humana recombinante, mayoritariamente en la forma de reacciones transitorias en el sitio de inyección.

El uso prolongado de dosis excesivas de hormona de crecimiento humana en pacientes que no presentan deficiencia de ésta, podría generar rasgos acromegálicos en cara, manos, pies y otros signos clínicos asociados a la misma, que incluyen visceromegalias, diabetes, aterosclerosis, hipertensión arterial, y síndrome del túnel carpiano.

El desarrollo de anticuerpos contra la hormona de crecimiento puede presentarse en un pequeño número de pacientes. La interferencia con la respuesta al tratamiento en términos de crecimiento ha sido descrita sólo cuando su capacidad de unión excede los 2 mg/L.

Como efectos adversos de incidencia frecuente se han comunicado la otitis media o trastornos auditivos en pacientes con Síndrome de Turner. Durante el tratamiento con somatropina se han descrito con incidencia poco frecuente: síndrome del túnel carpiano, ginecomastia, cefalea, aumento del crecimiento de nervios, dolor articular y muscular, edema periférico, debilidad general, reacciones alérgicas en piel (rash), ictericia,

hipertensión intracraneal (visión borrosa, cefalea, náuseas, vómitos, papiledema) y lipodistrofia en el sitio de inyección, que puede disminuir con la rotación del sitio de aplicación.

Los síntomas de hipertensión intracraneal usualmente ocurren dentro de las primeras 8 semanas de terapia y desaparecen con la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia.

Interacciones:

La administración concomitante de glucocorticoides puede inhibir el efecto de HHT® sobre el crecimiento (además de reducir la producción endógena de hormona de crecimiento). En caso de déficit de producción de ACTH asociado, deberá ajustarse el eventual tratamiento con glucocorticoides para minimizar su efecto inhibitor sobre el crecimiento.

En el paciente diabético, la administración de hormona de crecimiento puede acarrear un estado de resistencia a la insulina. Se aconseja por lo tanto, un control regular de la glucemia.

Existe evidencia preliminar de la regulación por hormona de crecimiento de varias isoformas de citocromo P-450. Potencialmente, la hormona de crecimiento podría alterar el metabolismo de algunas drogas que se metabolizan por el sistema de citocromos P-450. Por lo tanto, se aconseja un cuidadoso control cuando se administra HHT® concomitantemente con drogas metabolizadas por citocromos P-450.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada individualmente. Las recomendaciones que siguen son indicativas de lo empleado en ensayos clínicos controlados que mostraron la eficacia del tratamiento.

Déficit de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos: Se recomiendan dosis de entre 0,5 y 0,7 UI/Kg de peso por semana, o 12 UI/m² por semana, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Síndrome de Turner en pacientes pediátricos: La dosis recomendada es de 0,7 a 1 UI/Kg de peso/semana por vía subcutánea, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Síndrome de Prader-Willi en pacientes pediátricos: La dosis recomendada es de 0,72 a 1 UI/Kg de peso por semana por vía subcutánea, divididas en 6 o 7 inyecciones

subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Pacientes pediátricos pequeños para la edad gestacional: La dosis recomendada es de 1 a 1,44 UI/Kg de peso por semana por vía subcutánea.

Déficit de hormona de crecimiento en pacientes adultos: Se recomienda comenzar con una dosis de 0,12 UI/Kg de peso por semana. La dosis puede ser incrementada con un intervalo de 4 a 8 semanas de acuerdo a los requerimientos individuales del paciente hasta un máximo de 0,24 UI/kg de peso por semana. Divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

Insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos: Inyección subcutánea de 45-50 µg/kg por día (0,135 – 0,15 UI/kg por día) o 1,4 mg/m2 por día (4,2 UI/m2 por día). La dosis puede ser ajustada según criterio médico, valorando los niveles del IGF I.

Síndrome de desgaste (*wasting syndrome*) en pacientes con SIDA: Se define como la pérdida no intencional igual o superior al 10% del peso corporal basal (el habitual del paciente), asociada a diarrea crónica o fiebre, sin una causa concomitante (requiere descartar las mencionadas más arriba). La dosis empleada en los estudios que se han realizado con somatropina varía de 0,26 a 0,3 UI (0,1 mg)/Kg de peso/día. No hay un consenso en cuanto a la duración del tratamiento. Dado que los estudios disponibles se basan en terapias de 12 semanas, no está comprobada la eficacia de tratamientos más prolongados. Una vez que el tratamiento ha comenzado, las reacciones adversas deben ser cuidadosamente evaluadas y tratadas sintomáticamente; si la reacción adversa es severa, la dosis de HHT® debe ser reducida o discontinuada. En los ensayos mencionados, la evaluación de la respuesta fue hecha dos semanas después de comenzar el tratamiento. Sí el paciente deja de perder de peso, la administración de HHT® debe continuar. Por el contrario, sí el paciente continúa perdiendo peso, debe volver a investigarse la eventual presencia de una causa clínica concomitante, tal como una infección oportunista. En caso de detectarse una, el tratamiento de la misma debe hacerse junto con la administración de HHT®. Después de seis semanas de tratamiento deberá evaluarse la masa muscular: sí ésta se mantiene o se incrementa, el tratamiento debe ser continuado hasta completar doce semanas; si decrece, el tratamiento con HHT® debería ser suspendido, profundizando la búsqueda de una causa clínica concomitante.

Vía de Administración: Subcutánea / Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada vial con liofilizado contiene somatropina 4 UI (1,33 mg)

Forma farmacéutica: Inyectable liofilizado

Indicaciones:

HHT® está indicada para:

1. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento.
2. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por insuficiencia renal.
3. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con SPW. El diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
4. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricas que presentan Síndrome de Turner. Éste debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
5. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que nacieron pequeños para la edad gestacional y presentan retraso en el crecimiento con ausencia de recuperación de la talla a los dos años de edad.
6. Tratamiento de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos cuando están presentes los siguientes criterios:

a) Deficiencia de GH en adultos, aislada o con deficiencia de múltiples hormonas, que comienza como resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, irradiación o cirugía. Deficiencia de GH con inicio en la niñez que no fue confirmada hasta la adultez.

b) Cuando el resultado de la prueba estándar de estimulación para la hormona de crecimiento es negativo, con un pico máximo menor de 5 ng/ml por radioinmunoensayo (RIA) o menor de 2,5 ng/ml cuando es evaluado con anticuerpos monoclonales (IRMA).

7. En el síndrome de desgaste (wasting syndrome) en pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida): Este síndrome, frecuente en pacientes

con SIDA, implica un deterioro en la calidad de vida y en casos extremos, pone en riesgo la vida del paciente. En pacientes con SIDA, la pérdida de peso y masa muscular se asocia a una mayor incidencia de traumatismos causados por accidentes. HHT® puede ser usada en pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) cuando su administración es monitoreada por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SIDA. Antes de comenzar el tratamiento con HHT® es importante descartar otras causas que pueden provocar la caquexia y la disminución de peso en el SIDA, incluyendo insuficiente aporte nutricional, infección secundaria (por ejemplo, tuberculosis), incapacidad de mantener una ingesta adecuada de comida (por ejemplo, complicaciones orales o esofágicas), síndrome de malabsorción, letargo, neoplasia, depresión, insuficiencia suprarrenal o hipogonadismo.

Contraindicaciones:

HHT® no debe ser administrada cuando existen evidencias de enfermedad neoplásica en actividad. En caso de antecedentes de neoplasia, deberá iniciarse el tratamiento con HHT® una vez finalizado el tratamiento antineoplásico correspondiente. Ante la evidencia de un tumor activo, deberá discontinuarse el tratamiento con HHT®. HHT® no debe ser administrada para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con HHT® en pacientes con complicaciones de cirugía a cielo abierto, cirugía abdominal o traumatismo, ni en pacientes que presentan falla respiratoria aguda. La hormona de crecimiento está contraindicada en pacientes con SPW, severamente obesos o que presentan deterioro respiratorio importante valorado por espirometría.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

El tratamiento con HHT® debe ser indicado por un especialista, quien mediante estudios adecuados, deberá verificar el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento, así como la eventual presencia de alteraciones en otras hormonas adenohipofisarias.

Durante el tratamiento con HHT®, deberá efectuarse un cuidadoso control sobre los pacientes con diabetes, con intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo como obesidad o historia familiar de diabetes de Tipo II. En pacientes insulino-dependientes, deberá ajustarse periódicamente la dosis de insulina.

Se han detectado algunos casos de leucemia en niños tratados con somatropina, con una frecuencia ligeramente mayor a la observada en los niños sin déficit de hormona de crecimiento, pero no pudo establecerse una relación de causalidad.

Algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo durante el tratamiento con HHT®, por lo que los pacientes deben ser sometidos a controles regulares de la función tiroidea.

Los pacientes pediátricos con desórdenes endócrinos, incluyendo DHC, tienen una alta incidencia de luxación de la epífisis del fémur. Durante el tratamiento con HHT®, deberá evaluarse cuidadosamente la aparición de renquera o manifestación de dolor en cadera o rodillas. Los pacientes con DHC secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados frecuentemente por la recurrencia o la progresión de la enfermedad.

Debe monitorearse la aparición de lesiones sospechosas de malignidad en la piel. La escoliosis puede progresar en quienes experimentan un crecimiento rápido. En consecuencia, los pacientes con historia de escoliosis tratados con HHT® deben ser monitoreados por el riesgo de progresión de la misma. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el tratamiento con somatropina incremente la incidencia de escoliosis. La escoliosis es común en pacientes con SPW no tratados; los médicos deben evaluar la posible presencia de esta anomalía, que puede hacerse evidente durante la terapia con somatropina.

Se ha notificado hipertensión intracraneal con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un número pequeño de pacientes tratados con hormona de crecimiento. En general, los síntomas ocurren dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. En todos los casos informados, estos síntomas desaparecieron luego de finalizada la terapia o tras la reducción de la dosis. Es recomendable la realización de un examen del fondo del ojo al comienzo del tratamiento y en forma periódica durante el mismo. Los pacientes con SPW e insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de padecer hipertensión endocraneana.

No hay estudios que demuestren si la somatropina altera la capacidad reproductiva o si es inocua durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias:

La hormona de crecimiento humana está clasificada como sustancia controlada y prohibida en la actividad deportiva (Clase E. Hormonas peptídicas: Miméticos y análogos). Se advierte a los deportistas que el principio activo de HHT® puede generar una reacción positiva en las pruebas que se practican en ocasión de los controles antidoping.

Reacciones adversas:

Se han comunicado efectos adversos en menos del 1% de los pacientes tratados con hormona de crecimiento humana recombinante, mayoritariamente en la forma de reacciones transitorias en el sitio de inyección.

El uso prolongado de dosis excesivas de hormona de crecimiento humana en pacientes que no presentan deficiencia de ésta, podría generar rasgos acromegálicos en cara, manos, pies y otros signos clínicos asociados a la misma, que incluyen visceromegalias, diabetes, aterosclerosis, hipertensión arterial, y síndrome del túnel carpiano.

El desarrollo de anticuerpos contra la hormona de crecimiento puede presentarse en un pequeño número de pacientes. La interferencia con la respuesta al tratamiento en términos de crecimiento ha sido descripta sólo cuando su capacidad de unión excede los 2 mg/L.

Como efectos adversos de incidencia frecuente se han comunicado la otitis media o trastornos auditivos en pacientes con Síndrome de Turner. Durante el tratamiento con somatropina se han descrito con incidencia poco frecuente: síndrome del túnel carpiano, ginecomastia, cefalea, aumento del crecimiento de nervios, dolor articular y muscular, edema periférico, debilidad general, reacciones alérgicas en piel (rash), ictericia, hipertensión intracraneal (visión borrosa, cefalea, náuseas, vómitos, papiledema) y lipodistrofia en el sitio de inyección, que puede disminuir con la rotación del sitio de aplicación.

Los síntomas de hipertensión intracraneal usualmente ocurren dentro de las primeras 8 semanas de terapia y desaparecen con la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia.

Interacciones:

La administración concomitante de glucocorticoides puede inhibir el efecto de HHT® sobre el crecimiento (además de reducir la producción endógena de hormona de crecimiento). En caso de déficit de producción de ACTH asociado, deberá ajustarse el eventual tratamiento con glucocorticoides para minimizar su efecto inhibitor sobre el crecimiento.

En el paciente diabético, la administración de hormona de crecimiento puede acarrear un estado de resistencia a la insulina. Se aconseja por lo tanto, un control regular de la glucemia.

Existe evidencia preliminar de la regulación por hormona de crecimiento de varias isoformas de citocromo P-450. Potencialmente, la hormona de crecimiento podría alterar el metabolismo de algunas drogas que se metabolizan por el sistema de citocromos P-450. Por lo tanto, se aconseja un cuidadoso control cuando se administra HHT® concomitantemente con drogas metabolizadas por citocromos P-450.

comenzado, las reacciones adversas deben ser cuidadosamente evaluadas y tratadas sintomáticamente; si la reacción adversa es severa, la dosis de HHT® debe ser reducida o discontinuada. En los ensayos mencionados, la evaluación de la respuesta fue hecha dos semanas después de comenzar el tratamiento. Si el paciente deja de perder de peso, la administración de HHT® debe continuar. Por el contrario, si el paciente continúa perdiendo peso, debe volver a investigarse la eventual presencia de una causa clínica concomitante, tal como una infección oportunista. En caso de detectarse una, el tratamiento de la misma debe hacerse junto con la administración de HHT®. Después de seis semanas de tratamiento deberá evaluarse la masa muscular: si ésta se mantiene o se incrementa, el tratamiento debe ser continuado hasta completar doce semanas; si decrece, el tratamiento con HHT® debería ser suspendido, profundizando la búsqueda de una causa clínica concomitante.

Vía de Administración: Subcutánea / Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.18. OSTEOFORTIL

Expediente : 20100066
 Radicado : 2015133096
 Fecha : 10/03/2016
 Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
 Fabricante : Biosidus S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene teriparatida (origen ADN recombinante) 250 µg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Mujeres posmenopáusicas con una fractura osteoporótica previa.
- Pacientes que reciben terapia con corticoides en forma crónica (administración de 5 mg de prednisona o su equivalente por más de 3 meses).
- Mujeres posmenopáusicas y varones con osteoporosis severa (definida como más de una fractura por fragilidad y densidad mineral ósea muy baja (Tscore < -3.5).
- Mujeres mayores de 65 años con Tscore < -2.5 y fractura vertebral previa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria o la inducida por corticoides, incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Los pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y Advertencias:

Indicar al paciente que este producto no debe ser utilizado si alguna vez le han diagnosticado cáncer óseo u otros tipos de cáncer que hayan comprometido sus huesos. Tampoco si tiene enfermedad de Paget ósea o tiene niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre sin explicación aparente. Tampoco en algunas otras enfermedades de los huesos, por lo que en caso de duda deberá consultar a su médico. Tampoco deben recibir este producto los pacientes que hayan recibido radioterapia que haya podido afectar sus huesos.

Recomendar al paciente que si se mareo después de una inyección, debe sentarse o recostarse hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, el paciente deberá consultar con el médico antes de continuar con el tratamiento.

Para ayudar al paciente a recordar inyectarse Osteofortil®, deberá indicarse al paciente que se inyecte cada día a la misma hora. Este medicamento también puede ser utilizado al momento de tomar alimentos, o alejado de ellos, en forma indistinta.

Deberá recordarse al paciente que el medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual y no se lo debe recomendar a otras personas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad.

La teriparatida no fue genotóxica en ninguno de los ensayos de una batería estándar. Las ratas tratadas durante casi toda su vida con inyecciones diarias presentaron formación de hueso exagerada, dependiente de la dosis, y un aumento en la incidencia de osteosarcoma debido probablemente a un mecanismo epigenético. La teriparatida no aumentó la incidencia de ningún otro tipo de neoplasia en ratas. Debido a las diferencias en la fisiología del hueso en ratas y en humanos, la relevancia clínica de estos hallazgos es probablemente escasa. No se han observado tumores óseos en las monas a quienes se les ha realizado la ooforectomía y que fueron tratadas durante 18 meses con teriparatida. Además, no se han observado osteosarcomas durante los ensayos clínicos o durante el estudio de seguimiento post tratamiento. Sin embargo el cáncer óseo primario o secundario, así como la irradiación ósea previa contraindican el uso de Osteofortil®.

Embarazo:

La teriparatida no produjo teratogenia en ratas, ratones ni conejos. No se observaron efectos importantes en ratas preñadas a los que se les administró teriparatida a dosis diarias de 30 a 1.000 microgramos/kg. No obstante, las conejas preñadas a las que se les administró teriparatida a dosis diarias de 3 a 100 microgramos/kg experimentaron reabsorción fetal y una reducción en el tamaño de la camada. La embriotoxicidad observada en las conejas puede estar relacionada con su mayor sensibilidad a los efectos que tiene la PTH sobre el ion calcio en sangre, en comparación con los roedores.

Esencialmente se desconoce en humanos el efecto de la teriparatida sobre la fertilidad, el embarazo o la lactancia. Aunque la mayoría de las usuarias previsibles son mujeres menopáusicas, algunas pueden estar en edad fértil (por ejemplo mujeres en tratamiento con corticoides). Se recomienda a las pacientes no utilizar Osteofortil® si están embarazadas o amamantando. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Osteofortil®. Si llegara a producirse un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Osteofortil®.

Se desconoce si Osteofortil® se excreta en la leche materna.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Osteofortil® no debe utilizarse en niños (menores de 18 años) o en adultos en crecimiento.

Empleo en ancianos:

Es previsible que la mayoría de los pacientes que reciban Osteofortil® sean mujeres menopáusicas, en muchos casos de edad avanzada. En un estudio clínico se evaluó el efecto de la edad sobre el efecto de la teriparatida, analizando la respuesta en mujeres menores o mayores de 75 años. No se detectaron interacciones significativas entre edad y tratamiento en los marcadores de recambio óseo, densidad mineral ósea en cuello de fémur, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales por fragilidad, pérdida de peso, hiperuricemia o hipercalcemia. En cambio existió interacción entre la edad y la densidad mineral ósea en columna lumbar (explicada por los autores por un aumento en el grupo placebo). Al evaluar seguridad, tampoco existió interacción entre tratamiento y edad. Los autores concluyeron que la edad no afecta la eficacia ni la seguridad de teriparatida en mujeres menopáusicas con osteoporosis. Un estudio europeo en octogenarias con osteoporosis no identificó ningún riesgo especial en ellas.

Empleo en insuficiencias hepática y renal:

Se recomienda emplear con precaución en disfunción renal moderada y evitarla en la severa.

Reacciones adversas:

Como cualquier medicamento, Osteofortil® puede tener efectos adversos en algunos pacientes. Los más relevantes son alteraciones gastrointestinales (incluyendo náuseas, reflujo y hemorroides), palpitations, disnea, dolor de cabeza, fatiga, astenia, depresión, mareos, vértigo, anemia, aumento en la sudoración, calambres musculares, dolor ciático, mialgias y artralgias.

Los efectos adversos más frecuentes (más del 10% de los individuos tratados) son malestar general, dolor de cabeza, mareos y dolor en los brazos o las piernas.

En 1% a 10 % de los pacientes se produce aumento de los niveles de colesterol en sangre, depresión, dolor neurálgico en miembros inferiores, desvanecimiento, palpitations, sudoración, calambres, pérdida de energía, astenia y precordialgia.

Los efectos adversos menos frecuentes (menos del 1 % de los individuos tratados) incluyen mialgias, artralgias, edemas (principalmente de manos y pies), aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial baja, acidez, hemorroides, incontinencia urinaria, poliaquiuria, aumento de peso, reacciones en el sitio de inyección. En el caso de estas últimas, algunas personas pueden experimentar molestias como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picazón, hematomas o ligero sangrado alrededor de la zona de inyección. Esto suele desaparecer en unos días o semanas; en caso de persistencia, se requiere consulta médica.

En algunos pacientes tratados con teriparatida se ha observado un incremento en sus niveles de calcio en sangre. La teriparatida puede ocasionar un aumento en los niveles de la fosfatasa alcalina.

Algunos pacientes (1 a 10 de cada 10.000 individuos tratados) han experimentado reacciones alérgicas inmediatamente después de la inyección de teriparatida, que consisten en una dificultad al respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho.

Interacciones: No se han identificado interacciones medicamentosas hasta el momento con Osteofortil

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Osteofortil® es de 20 microgramos, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen.

La duración total del tratamiento no debe exceder 24 meses. El paciente no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida a lo largo de su vida.

Frente a olvidos o imposibilidad de inyectar Osteofortil® a la hora habitual, se debe realizar la inyección tan pronto como se pueda ese mismo día. No se deben aplicar dosis dobles para compensar las dosis olvidadas. No se deben inyectar Osteofortil® más de una vez en el mismo día.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001349 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.7., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado con el alcance realizado mediante radicado 2016063778.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. MOVELIS®

Expediente : 20107647
Radicado : 2016043001
Fecha : 05/04/2016
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Valeant Pharmaceuticals Internacional Inc.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene ibuprofeno 800 mg + famotidina 26.6 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Movelis® está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis y para disminuir el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales superiores en pacientes que están tomando Ibuprofeno para éstas indicaciones. Movelis® se estudió principalmente en personas menores de 65 años de edad y quienes no tenían una historia previa de úlceras del estómago y el intestino superior.

Contraindicaciones:

Movelis® está contraindicado en:

-Hipersensibilidad conocida a famotidina u otros antagonistas de los receptores H2

- Asma preexistente, urticaria o reacciones alérgicas después de tomar aspirina u otros AINEs
- En El tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (IDAC)
- En pacientes en las últimas etapas de embarazo

Precauciones y advertencias:

Eventos trombóticos cardiovasculares:

Estudios clínicos de diferentes AINEs selectivos y no selectivos de la COX-2, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, con una duración de hasta 3 años mostraron un mayor riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares (CV) serios, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular los cuales pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto los selectivos como los no selectivos de la COX-2, pueden implicar un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV pueden presentar un riesgo mayor. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, la dosis eficaz más baja debe utilizarse por el periodo más breve posible. Los médicos y pacientes deben permanecer alertas al desarrollo de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas CV anteriores. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de eventos CV serios y las medidas a tomar en caso de que ocurran.

No hay evidencia consistente de que el uso concomitante con aspirina disminuya el riesgo de eventos trombóticos CV serios asociado con el uso de AINEs. El uso concomitante de la aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos GI serios.

Dos estudios clínicos controlados a gran escala de AINEs selectivos de la COX-2 para el tratamiento del dolor en los primeros 10-14 días después de la cirugía de IDAC (injerto de derivación de la arteria coronaria) encontró una mayor incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular [consulte 6. Contraindicaciones].

Hipertensión

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, puede desencadenar hipertensión de nuevo inicio o el empeoramiento de una hipertensión preexistente, de los cuales ambos pueden contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta disminuida a estas terapias cuando están tomando AINEs. Los AINEs, incluyendo Movelis®, deben utilizarse con cuidado en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) debe monitorearse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINEs y durante todo el curso de la terapia [consulte 10. Interacciones medicamentosas].

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema:

La retención de líquidos y edema se observaron en algunos pacientes tomando AINEs. Movelis® debe utilizarse con cuidado en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

Riesgo de ulceración, hemorragia y perforación gastrointestinal:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las Movelis®, pueden causar serias reacciones adversas gastrointestinales (GI) incluyendo inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o grueso, lo cual puede ser fatal. Estas reacciones adversas serias pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Solamente 1 de cada 5 pacientes bajo un tratamiento con AINEs que desarrollan un efecto adverso serio del tracto gastrointestinal superior, es sintomático. Las úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia, o perforación causada por AINEs ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados por 3-6 meses y en alrededor de 2-4% de los pacientes tratados por 1 año. Estas tendencias continúan con el uso prolongado, incrementando la probabilidad de desarrollar un evento GI serio en algún momento durante el curso de la terapia. Sin embargo, incluso la terapia a corto plazo no está enteramente libre de riesgo. Los AINEs, incluyendo Movelis®, deben prescribirse con suma precaución en personas con una historia previa de enfermedad ulcerosa o hemorragia GI. Los pacientes con una historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan AINEs tienen un riesgo aumentado más de 10 veces de desarrollar sangrado gastrointestinal en comparación con pacientes que no presentan ninguno de dichos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINEs, incluyendo Movelis®, comprenden el uso concomitante de corticosteroides orales, anticoagulantes, medicamentos antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina a dosis bajas), duración prolongada de terapia con AINEs, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada y estado de salud general deficiente. La mayoría de los reportes espontáneos de reacciones gastrointestinales fatales provienen de pacientes ancianos o debilitados y, por consiguiente, se requiere especial cuidado cuando esta población se está tratando con Movelis®.

Para minimizar el riesgo potencial de una reacción adversa gastrointestinal en pacientes tratados con un AINE, debe emplearse la duración más corta posible. Los pacientes y médicos deben permanecer atentos a signos y síntomas de úlceras y hemorragias gastrointestinales durante la terapia con AINEs e iniciar rápidamente una evaluación adicional y el tratamiento en caso de que se sospeche una seria reacción adversa gastrointestinal. Esto debería incluir la discontinuación del AINE hasta que se pueda descartar una reacción adversa gastrointestinal seria. Para los pacientes de alto riesgo deben considerarse terapias alternativas que no implican los AINEs.

Estudios epidemiológicos de casos y controles y diseños de cohorte demostraron una asociación entre el uso de medicamentos psicotrópicos que interfieren con la recaptura de serotonina y mayor prevalencia de hemorragia gastrointestinal. En dos estudios, el uso concomitante de un AINE, inhibidor de la COX-2 o aspirina potenció el riesgo de

hemorragia [consulte 10. Interacciones medicamentosas]. A pesar de que estos estudios se centraron en la hemorragia gastrointestinal superior, no se puede descartar la hemorragia en otros sitios.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con una historia de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que es posible que se agrave su condición.

Debido a que las úlceras y hemorragia serias del tracto GI pueden ocurrir sin síntomas de advertencia, los médicos deberían monitorear signos o síntomas de una hemorragia gastrointestinal. En los pacientes bajo tratamiento prolongado con AINEs se deberá realizar periódicamente una biometría hemática y una química sanguínea para valorar su estado.

La respuesta sintomática a la terapia con Movelis® no excluye la presencia de un tumor gástrico.

Hemorragia activa:

Cuando una hemorragia activa y clínicamente significativa desde cualquier fuente ocurre en pacientes que reciben Movelis®, debe suspenderse el tratamiento. Los pacientes con valores iniciales de hemoglobina de 10 g o menos, y en quienes se debe administrar una terapia a largo plazo deberán determinar sus valores de hemoglobina periódicamente.

Lesión renal:

La administración prolongada de AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de las tabletas de Movelis®, ha producido necrosis papilar renal y otra lesión renal. La toxicidad renal también se observó en pacientes en los que las prostaglandinas renales desempeñan un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandina y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal que puede desencadenar descompensación renal. Los pacientes en mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y las personas de edad avanzada. Si se desarrollan signos clínicos (por ejemplo, azoemia, hipertensión y/o proteinuria) y síntomas consistente con la enfermedad renal, Movelis® deberá suspenderse. La discontinuación de la terapia con AINEs es generalmente seguida por la recuperación al estado previo al tratamiento.

Convulsiones:

Los efectos adversos del sistema nervioso central (SNC) incluyendo convulsiones, delirio y coma se reportaron con famotidina en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 mL/min) y severa (depuración de creatinina <10 mL/min) y la dosis del componente famotidina en Movelis® es fija. Por lo tanto, Movelis® no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min.

Anafilaxia:

La anafilaxia puede ocurrir en pacientes sin exposición previa conocida a ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Movelis® no deberá administrarse a pacientes con triada de la aspirina o Triada de Samter. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o quienes exhiben broncoespasmo potencialmente fatal severo después de tomar aspirina u otros AINEs [consulte 6. Contraindicaciones y 7. Precauciones Generales]. Debe buscarse ayuda de emergencia en los casos en los que ocurre la anafilaxia, la cual puede tener un desenlace fatal.

Reacciones cutáneas:

Los AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de la tabletas de MOVELIS®, pueden causar reacciones cutáneas adversas serias tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) que pueden ser fatales. Estos eventos serios pueden presentarse sin advertencia. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de manifestaciones cutáneas serias y el uso del medicamento deberá discontinuarse con la primera aparición de erupción cutánea u otra señal de hipersensibilidad.

Embarazo:

Comenzando las 30 semanas de gestación, las mujeres embarazadas deben evitar Duexis ya que este puede provocar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Lesión hepática:

La elevación de los límites de una o varias pruebas hepáticas pueden ocurrir en hasta 15% de los pacientes tomando AINEs, incluyendo ibuprofeno, que es un componente de Movelis® tabletas. Estas anomalías de laboratorio pueden progresar, permanecer inalteradas o ser transitorias con la continuación de la terapia. Las elevaciones notorias de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de lo normal) se reportaron en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos con AINEs. Además, en raras ocasiones se reportaron casos de reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con desenlaces fatales.

Un paciente con síntomas y/o signos indicando una disfunción hepática, o con valores anormales de la pruebas hepáticas, deberá ser evaluado por la evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras recibe tratamiento con Movelis®. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad hepática, o si

ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), Movelis® debe ser discontinuado.

Anemia:

La anemia se observa en ocasiones en pacientes que reciben AINEs, incluyendo ibuprofeno que es un componente de Movelis® tabletas. Esto puede deberse a la retención de fluidos, pérdida de sangre gastrointestinal oculta o visible, o un efecto sobre la eritropoyesis que se describe de forma incompleta. Los pacientes bajo un tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Movelis®, deben revisar sus niveles de hemoglobina o hematocrito si presentan signos o síntomas de anemia.

Inhibición de la agregación de plaquetas:

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y han demostrado prolongar el tiempo de hemorragia en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto en la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de menor duración y reversible. Los pacientes recibiendo Movelis® que pueden verse afectados por alteraciones en la función plaquetaria, los que tienen problemas de coagulación o pacientes recibiendo anticoagulantes, deberían ser monitoreados estrechamente.

Asma preexistente:

Los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se asoció con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Debido a que en estos pacientes se ha reportado reactividad cruzada, que incluye broncoespasmo, entre aspirina y AINEs, Movelis® no debería administrarse a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y debería utilizarse con cuidado en pacientes con asma preexistente.

Uso concomitante de AINEs

Movelis® contiene ibuprofeno como uno de sus ingredientes activos. No debería utilizarse con otros productos que contienen ibuprofeno.

El uso concomitante de los AINEs, incluyendo la aspirina, con Movelis® puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Meningitis aséptica:

La meningitis aséptica con fiebre y coma se observó en raras ocasiones en pacientes tomando ibuprofeno, que es un componente de Movelis®. A pesar de que es más probable de que pueda ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedades relacionadas del tejido conectivo, se reportó en pacientes que no tienen ninguna enfermedad crónica subyacente. Si los signos o síntomas de la meningitis se desarrollan en un paciente tomando Movelis®, debe considerarse una posible relación con ibuprofeno.

Tratamiento con corticosteroides:

No se puede esperar que Movelis® sea un sustituto de corticosteroides o que trate la insuficiencia de corticosteroides. La discontinuación abrupta de corticosteroides puede conducir a una agravación de la enfermedad. Los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticosteroides deberían disminuir las dosis gradualmente cuando se haya tomado una decisión para discontinuar los corticosteroides y el paciente debería ser observado estrechamente por cualquier evidencia de efectos adversos, incluyendo la insuficiencia adrenal y la agravación de los síntomas de artritis.

Enmascaramiento de inflamación y fiebre:

La actividad farmacológica de Movelis® en la reducción de la fiebre y la inflamación puede disminuir la utilidad de estos signos diagnósticos en la detección de complicaciones de presuntas condiciones dolorosas no infecciosas y no inflamatorias.

Trastornos visuales:

Se reportaron visión borrosa y/o disminuida, escotomas y/o cambios en el color de la visión. Si un paciente desarrolla dichos trastornos al recibir Movelis®, se deberá descontinuar el medicamento y el paciente debe ir a una revisión oftalmológica la cual debe incluir las pruebas de campo de visión central y color de visión.

Uso en poblaciones específicas:

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.

La famotidina es conocida por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con una función renal deteriorada. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal [consulte 7. Precauciones Generales].

Al igual que con todos los AINEs, debe tenerse cuidado al tratar las personas de edad avanzada (65 años de edad o mayores). La experiencia indica que los pacientes geriátricos pueden ser particularmente sensibles a ciertos efectos adversos de los AINEs. Los pacientes de edad avanzada o debilitados parecen tolerar la hemorragia o ulceración péptica menos cuando ocurren estos eventos. La mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se encuentran en la población geriátrica [consulte 7. Precauciones Generales].

Ibuprofeno es conocido por excretarse sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que pacientes de edad avanzada sufran de insuficiencia renal, se requiere cuidado en la selección de la dosis y el ajuste del intervalo de dosis, y podrá ser útil monitorear la función renal. Los pacientes geriátricos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una forma de toxicidad renal desencadenada por la formación reducida de la prostaglandina durante la administración de AINEs.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes.

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar maquinaria.

No hay impacto conocido de ibuprofeno o famotidina sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Se reportó somnolencia en un 0,4% de la Población en seguimiento para Seguridad (6 de 1533 sujetos en estudio clínico), ocurriendo en una incidencia de 4% en ambos grupos de tratamiento. De estos seis casos, tres se consideraron leves, dos moderado y uno severo de dos (de cuatro en total) casos en el grupo Movelis® se consideraron relacionados con el tratamiento.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo:

A partir de las 30 semanas de gestación, Movelis® no debe administrarse a mujeres embarazadas debido a que puede ocurrir el cierre prematuro del conducto arterioso en el feto.

Lactancia:

Se desconoce si el ibuprofeno se excreta en la leche materna. La famotidina sí se excreta en la leche materna.

La famotidina se secreta a la leche materna de ratas lactantes. La depresión transitoria del crecimiento se observó en ratas jóvenes amamantadas de madres tratadas con dosis materna tóxica de al menos 300 veces la dosis humana habitual de famotidina. La famotidina es detectable en la leche humana. Debido al potencial para reacciones adversas serias en niños lactantes de madres bajo tratamiento con Movelis®, debe tomarse una decisión acerca de discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Reacciones adversas:

La seguridad de Movelis® fue evaluada en 1022 pacientes en estudios clínicos controlados, incluyendo 508 pacientes tratados por al menos 6 meses y 107 pacientes tratados por aproximadamente 1 año. Los pacientes tratados con Movelis® tenían entre 39 y 80 años (edad mediana 55 años), con 67% mujeres, 79% de raza caucásica, 18% de raza afroamericana y 3% de otras razas. Dos estudios clínicos aleatorizados con control activo se realizaron para reducir el riesgo de desarrollo de úlceras gastrointestinales superiores relacionadas con ibuprofeno en pacientes que requirieron el uso de ibuprofeno, los cuales incluyeron 1022 pacientes tomando Movelis® y 511 pacientes tomando ibuprofeno solo. Aproximadamente 15% de los pacientes estaban tomando aspirina dosis bajas. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria, a una relación de 2:1, al tratamiento ya sea con Movelis® o ibuprofeno de 800 mg tres veces al día durante 24 semanas consecutivas.

Se observaron tres casos serios de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Movelis® en los dos estudios clínicos controlados. Los tres pacientes se recuperaron a los niveles basales después de la discontinuación de Movelis®. Además se observaron aumentos de la creatinina sérica en ambos grupos de tratamiento en los dos estudios clínicos. Muchos de estos pacientes estaban tomando de forma concomitante diuréticos y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, o bloqueadores de receptores de la angiotensina. Hubo pacientes con un nivel de creatinina sérica basal normal quienes desarrollaron valores anormales en los estudios controlados según se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Gráfico de evolución de creatinina sérica, normal** a anormal*** en estudios controlados

Basal	Post-Basal*	Estudio 301		Estudio 303	
		MOVELIS N=414 % (n)	Ibuprofeno N=207 % (n)	MOVELIS® N=598 % (n)	Ibuprofeno N=296 % (n)
Normal**	Anormal***	4%(17)	2%(4)	2%(15)	4%(12)

* En cualquier punto después del nivel basal

** El rango normal de creatinina sérica es 0.5 — 1.4 mg/dL ó 44-124 micromol/L

*** Creatinina sérica >1.4 mg/dL

Reacciones adversas más comúnmente reportadas:

Las reacciones adversas más comunes (>2%), de datos combinados de los dos estudios controlados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Incidencia de reacciones adversas en estudios controlados

	MOVELIS+ N=1022	Ibuprofeno++ N=511

	%	%
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	2	1
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	6	5
Dispepsia	5	8
Diarrea	5	4
Estreñimiento	4	4
Dolor abdominal superior	3	3
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2	3
Vómito	2	2
Malestar estomacal	2	2
Dolor abdominal	2	2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Edema periférico	2	2
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	4	4
Nasofaringitis	2	3
Sinusitis	2	3
Bronquitis	2	1
Infección del tracto urinario	2	2
Influenza	2	2
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	1	2
Dolor de espalda	2	1
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	3	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	2	2
Dolor faringolaríngeo	2	1
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3	2

+Movelis® tabletas (ibuprofeno y famotidina) de 800 mg/26.6 mg administradas por la vía oral tres veces al día.

++Ibuprofeno de 800 mg administrado por la vía oral tres veces al día.

En estudios controlados clínicos, la tasa de discontinuación debido a eventos adversos para pacientes recibiendo Movelis® e ibuprofeno sólo, eran similares. Las reacciones adversas más comunes que conducen a la discontinuación de la terapia con Movelis® fueron náusea (0.9%) y dolor abdominal superior (0.9%).

No hubo diferencias en los tipos de reacciones adversas relacionadas observadas durante el tratamiento de mantenimiento hasta 12 meses en comparación con el tratamiento a corto plazo.

Interacciones:

La administración concomitante de ibuprofeno (800 mg) y famotidina (40 mg) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de ibuprofeno en 15.6% pero no afectó su AUC, y aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de famotidina en 16% y 22% respectivamente.

Estudios con famotidina en el hombre, en modelos animales y en vitro no demostraron ninguna interferencia significativa con la disposición de compuestos metabolizados por enzimas microsomales hepáticas, por ejemplo, el sistema del citocromo P450. Los compuestos analizados en el hombre incluyen la warfarina, teofilina, fenitoína, diazepam, aminopirina y antipirina. Se analizó el verde de indocianina es un índice de la extracción de medicamentos hepáticos y no se encontraron efectos significativos.

Anticoagulantes de tipo warfarina:

Varios estudios controlados a corto plazo no lograron demostrar que ibuprofeno afectó de forma significativa los tiempos de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación cuando se administra a personas tomando anticoagulantes de tipo cumarina. Sin embargo, debido a que se reportó hemorragia cuando se administraron ibuprofeno y otros AINEs a pacientes tomando anticoagulantes de tipo cumarina, se debe tener cuidado al administrar ibuprofeno a pacientes tomando anticoagulantes. Los efectos de warfarina y AINEs en la hemorragia gastrointestinal hacen sinergia, de modo que los usuarios de ambos medicamentos en conjunto están en riesgo de una hemorragia gastrointestinal seria, más que los usuarios de cualquiera de los medicamentos solo.

Aspirina:

Cuando ibuprofeno, que es un componente de la tabletas Movelis®, se administra con la aspirina, se reduce su unión a proteínas aunque no se altera la depuración del ibuprofeno libre. La importancia clínica de esta interacción es desconocida. Al igual que con otros AINEs, el uso concomitante de aspirina y Movelis® puede incrementar el riesgo de eventos adversos.

Inhibidores de la ECA:

Reportes indican que ibuprofeno, un componente de Movelis®, puede disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Esta interacción debe tomarse en consideración en pacientes que toman Movelis® concomitantemente con inhibidores de la ECA. Durante la terapia concomitante con Movelis®, el paciente debe observarse estrechamente en busca de signos de insuficiencia renal.

Diuréticos:

Estudios clínicos, así como observaciones post-comercialización, demostraron que ibuprofeno, que es un componente de Movelis®, puede reducir el efecto natriurético de furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal. Durante la terapia concomitante con Movelis®, el paciente debe ser observado estrechamente por signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio:

El ibuprofeno, que es un componente de las tabletas Movelis®, produjo una elevación de los niveles de litio plasmático y una reducción de la depuración de litio renal en un estudio de 11 sujetos normales. Esta concentración mínima media de litio aumentó 15% y la depuración renal de litio disminuyó en 20% durante este periodo de administración concomitante de ibuprofeno. Este efecto se atribuyó a la inhibición de la síntesis de prostaglandina renal por ibuprofeno. Por lo tanto, cuando ibuprofeno y litio se administran de forma concurrente, los sujetos deben ser observados cuidadosamente por signos de toxicidad de litio.

Metotrexato:

Se reportó que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en muestras de riñón de conejo. Se reportó que los AINEs reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal. Esto puede indicar que podrían intensificar la toxicidad de metotrexato. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con metotrexato.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Existe un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal cuando los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se combinan con los AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de COX-2. Debe ejercerse cuidado cuando los AINEs se administran concomitantemente con los ISRS.

Colestiramina:

Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de colestiramina puede retardar la absorción de ibuprofeno, un componente de Movelis®.

Dosificación y Grupo Etario:

Mayores de 18 años de edad:

Una tableta de Movelis® administrada vía oral tres veces al día. Movelis® tabletas deberían ingerirse completas y no debe ser dividida para administrar una dosis más baja. No mastique, divida o triture las tabletas.

Se les debe indicar a los pacientes que si pierden una dosis, deben tomarla lo más pronto posible. Sin embargo, si la siguiente dosis ya debe tomarse, el paciente no debe tomar la dosis perdida y se le debe instruir para que tome la siguiente a tiempo. Los pacientes deben ser instruidos para que no tomen 2 dosis a la vez para compensar la dosis olvidada.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos incluyeron principalmente pacientes de menores de 65 años de edad. 18% (249 sujetos) de los 1022 sujetos en estudios clínicos de Movelis® tenían 65 años de edad o más.

Insuficiencia renal:

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 mL/min), la vida media de eliminación de famotidina se encuentra aumentada. Debido a que se reportaron efectos adversos del SNC en pacientes con depuración de creatinina < 50 mL/min y la dosis del componente de famotidina en Movelis® es fija, Movelis® no se recomienda en estos pacientes.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 1.0 de 30/03/2016
- Información para prescribir versión 1.0 de 30/03/2016

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

3.1.4.2. IMPLICOR 25 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA IMPLICOR 50 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

IMPLICOR 25 mg/7,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
IMPLICOR 50 mg/7,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20101758
 Radicado : 2015150383
 Fecha : 19/04/2016
 Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
 Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de tartrato de metoprolol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tartrato de metoprolol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de tartrato de metoprolol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tartrato de metoprolol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Implicor está indicado en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica como terapia de sustitución en pacientes adultos con un ritmo sinusal normal ya controlados con metoprolol e ivabradina administrados de forma concomitante con el mismo nivel de dosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros betabloqueantes (puede darse una sensibilidad cruzada entre betabloqueantes)
- Bradicardia sintomática
- Shock cardiogénico
- Síndrome del seno enfermo (incluido el bloqueo sinoauricular)
- Bloqueo AV de 2º y 3º grado
- Infarto agudo de miocardio o pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio complicado con bradicardia significativa, bloqueo cardíaco de primer grado, hipotensión sistólica (menos de 100 mmHg) y/o insuficiencia cardíaca grave

- Hipotensión sintomática o grave (< 90/50 mmHg)
- Insuficiencia cardíaca inestable o aguda
- Pacientes sometidos a tratamiento inotrópico intermitente con agonista de los receptores beta
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Enfermedad vascular periférica grave
- Feocromocitoma no tratado
- Insuficiencia hepática grave
- acidosis metabólica
- Asociación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Asociación con verapamilo o diltiazem, que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

Falta de beneficio sobre la evolución clínica en pacientes con angina de pecho estable crónica sintomática:

Implicor está indicado solo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica ya que la ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre la evolución cardiovascular (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular).

Medición de la frecuencia cardíaca:

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se determine la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes en tratamiento con ivabradina se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas cuando se considere necesario un ajuste de dosis. Esto también se aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis.

Arritmias cardíacas:

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, no se recomienda Implicor en pacientes con

fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina, el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con Implicor para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir una monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones o pulso irregular). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.

Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja:

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 70 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento con Implicor, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá la dosis de los componentes individuales, asegurándose de que el paciente siga con una dosis óptima de metoprolol, o se suspenderá el tratamiento.

Combinación con betabloqueantes de canales de calcio:

El uso concomitante de Implicor con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

Insuficiencia cardíaca crónica:

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. Implicor se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

Ictus:

No se recomienda el uso de Implicor inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos con ivabradina en estas situaciones.

Función visual:

Ivabradina influye sobre la función retiniana. Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento con Implicor si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso:

Suspensión del tratamiento:

Se evitará la retirada brusca del tratamiento con un betabloqueante, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. La suspensión de la terapia debe ser inmediatamente seguida de la administración del componente individual metoprolol, asegurándose de que el paciente se mantiene en una dosis óptima de metoprolol. La administración de ivabradina puede ser suspendida si es necesario. La posología del componente individual metoprolol se reducirá de manera gradual, a ser posible, a lo largo de como mínimo dos semanas, mientras se emprende, si procede, el tratamiento de sustitución. La dosis puede ser reducida más lentamente si el paciente desarrolla cualquier síntoma.

Pacientes con hipotensión:

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada tratados con ivabradina, y por tanto Implicor debe usarse con precaución en estos pacientes. Implicor está contraindicado en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg)

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas:

No existen pruebas de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de ivabradina.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT:

Debe evitarse el uso de Implicor en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial:

En el estudio SHIFT, un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en intervalos apropiados.

Asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas:

Aunque metoprolol es un betabloqueante cardioselectivo, se recomienda precaución en pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Si es necesario, se recetarán de manera simultánea fármacos broncodilatadores que estimulen de manera selectiva los receptores β_2 , como por ejemplo la terbutalina. Pudiera ser necesario ajustar la dosis si el paciente ya utiliza un estimulante de los receptores β_2 .

Arteriopatía periférica grave:

En pacientes con trastornos arteriales periféricos (enfermedad o síndrome de Raynaud, arteritis o enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros inferiores), los betabloqueantes pueden agravar la afección. En estos casos, suspender el tratamiento con Implicor y ajustar la dosis de los componentes individuales. Es preferible un betabloqueante cardioselectivo con actividad agonista parcial, que se administrará con precaución.

Feocromocitoma:

Si se sospecha o confirma la presencia de un feocromocitoma, los betabloqueantes se administrarán siempre en asociación con un alfabloqueante.

Pacientes diabéticos:

Se recomienda prudencia al usar Implicor en pacientes con diabetes mellitus, en particular en aquellos que reciben insulina o antidiabéticos orales. Se recomienda informar a los pacientes diabéticos de que los betabloqueantes pueden enmascarar la taquicardia hipoglucémica, aunque pueden no suprimir necesariamente otros signos de hipoglucemia tales como el adormecimiento o la sudoración, y puede producirse un aumento en la sudoración.

Angina de Prinzmetal:

Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios en pacientes con angina de Prinzmetal. Se puede usar un antagonista cardiosselectivo de los receptores beta 1 en las formas leves y asociadas, siempre que se administre con un vasodilatador.

Psoriasis:

Se han descrito agravamientos de la psoriasis con los betabloqueantes. Los betabloqueantes solo deben ser administrados a los pacientes con psoriasis o antecedentes de psoriasis tras haber sopesado cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Tirotoxicosis:

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.

Anestesia general:

El tratamiento a largo plazo con betabloqueantes no debe retirarse de forma sistemática con anterioridad a una cirugía mayor. La menor capacidad de respuesta del corazón a la estimulación adrenérgica puede aumentar los riesgos de la anestesia general y de las intervenciones quirúrgicas. Antes de cualquier operación que requiera anestesia general, el anestesista deberá estar informado de que el paciente está siendo tratado con un betabloqueante. Si se estima necesario retirar el betabloqueante antes de la operación, esto se hará de forma gradual y se suspenderá por completo unas 48 horas antes de la anestesia general.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada deberán ser vigilados de cerca, puesto que un descenso excesivo de la presión arterial o la frecuencia cardíaca con los betabloqueantes podría ocasionar una irrigación insuficiente de los órganos vitales.

Reacciones alérgicas:

Se recomienda prudencia en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad y en aquellos sometidos a tratamiento de desensibilización, ya que hay riesgo de reacciones anafilácticas más graves.

Metoprolol puede aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la intensidad de las reacciones anafilácticas. La terapia con adrenalina no siempre tiene el efecto terapéutico deseado en pacientes tratados con betabloqueantes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con ivabradina son fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, dependen de la dosis y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con metoprolol son bradicardia, pesadillas, cefalea, somnolencia, insomnio, mareos, palpitaciones, hipotensión ortostática, frialdad periférica, enfermedad de Raynaud, disnea de esfuerzo, náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, fatiga y trastorno de la libido.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fenómenos visuales luminosos (breves momentos de luminosidad aumentada, causados casi siempre por cambios bruscos en la intensidad de la luz). También se pueden describir como halos, destellos de colores, descomposición de la imagen o imágenes múltiples. Estos generalmente aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento después de lo cual pueden ocurrir repetidamente y resolverse durante o después del tratamiento.
- sensación de cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- pesadillas,
- dolor de cabeza,
- somnolencia,
- problemas para dormir,
- mareos,
- visión borrosa (vista nublada),
- modificación del funcionamiento del corazón (latido cardíaco lento, o contracción irregular y rápida del corazón),
- latidos cardíacos extra
- sensación de latido cardíaco anormal,
- palpitaciones,
- presión arterial no controlada,
- presión arterial baja, por ejemplo al ponerse de pie,
- pies y manos fríos,
- hormigueo y cambios de color (blanco, azul y luego rojo) en los dedos de manos y pies tras exposición al frío (enfermedad de Raynaud),
- dificultad para respirar durante el ejercicio,
- sensación de arcadas (náuseas),

- estreñimiento,
- diarrea,
- vómitos,
- dolor abdominal,
- trastorno de la libido.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- exceso de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos),
- exacerbación de psoriasis,
- niveles elevados de ácido úrico en sangre,
- niveles bajos de azúcar (glucosa) en sangre,
- depresión,
- confusión,
- alucinaciones,
- disminución del nivel de alerta,
- desmayos,
- agujetas/cosquilleo o entumecimiento en manos o pies,
- falta de respuesta al entorno (estupor),
- alteración visual,
- ojos secos,
- irritación ocular,
- visión doble,
- sensación de dar vueltas (vértigo),
- empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca,
- trastorno grave del corazón causado por una tensión arterial muy baja,
- dolor o molestias en el pecho,
- tensión arterial baja debido al enlentecimiento de la frecuencia cardíaca,
- dolores musculares en una o ambas piernas, que aparecen al caminar,
- dificultad al respirar (disnea),
- respiración con pitos y dificultad al respirar (broncoespasmo),
- angioedema (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar),
- erupción cutánea,
- erupción cutánea con aspecto blanco plateado (psoriasis),
- urticaria
- sudoración aumentada,
- espasmos musculares,
- calambres musculares,
- sensación de debilidad,
- hinchazón,

- aumento de peso
- elevación de la creatinina en sangre (un producto de degradación del músculo),
- electrocardiograma anómalo.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- sangrado o hematoma con más facilidad de lo habitual (bajo número de plaquetas en sangre),
- nerviosismo,
- ansiedad,
- inflamación de los ojos,
- acúfenos (zumbidos, silbidos, sibilancias u otros ruidos persistentes en los oídos),
- congestión/secreción nasal
- sequedad de boca,
- alteraciones del gusto,
- cambios en las pruebas de función hepática
- función hepática anormal,
- enrojecimiento de la piel,
- picor,
- caída del pelo,
- debilidad muscular,
- sensación de malestar,
- elevación de ciertas enzimas hepáticas,
- disfunción sexual, impotencia.

Muy raros (puede afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

- falta de glóbulos blancos,
- cambios de la personalidad,
- pérdida de memoria,
- audición disminuida,
- sordera
- latidos del corazón irregulares,
- agravamiento de las crisis en pacientes con angina de pecho,
- gangrena en casos ya existentes de escaso riego sanguíneo en los miembros,
- fibrosis retroperitoneal (exceso de tejido en el compartimento corporal situado bajo el tórax),
- hepatitis (una enfermedad del hígado),
- hipersensibilidad de la piel al sol,
- articulaciones hinchadas/dolorosas (artralgia),
- erección dolorosa (enfermedad de Peyronie).

Interacciones:

No se han observado interacciones entre metoprolol e ivabradina en un estudio de interacción realizado en voluntarios sanos. Se presenta a continuación información sobre las interacciones conocidas de otros medicamentos con los principios activos individuales.

Uso concomitante contraindicado:

Relacionadas con ivabradina:

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.

Relacionadas con ivabradina y metoprolol:

- Inhibidores moderados del CYP3A4: estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm. No se recomienda el uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos.
- Los antagonistas del calcio tales como verapamilo o diltiazem administrados por vía intravenosa pueden potenciar el efecto depresor de los betabloqueantes sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la conducción auriculoventricular. Se puede observar un aumento en los efectos inótrópicos y cronótrópicos negativos, por tanto estos medicamentos no deben ser administrados por vía intravenosa a pacientes que están siendo tratados con betabloqueantes.

Uso concomitante no recomendado:

Relacionadas con ivabradina:

- Medicamentos que prolongan el intervalo QT
 - Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
 - Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

- Zumo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Relacionadas con metoprolol:

Se evitarán las combinaciones siguientes con metoprolol:

- Derivados del ácido barbitúrico: Los barbitúricos (se ha estudiado el pentobarbital) inducen el metabolismo de metoprolol a través de inducción enzimática. Se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de metoprolol con disminución de los efectos clínicos (metabolismo hepático más rápido) con el fenobarbital.
- Antihipertensivos con acción central (ej. clonidina)
- Puede ocurrir un incremento significativo de la presión arterial si se suspende bruscamente el tratamiento con el antihipertensivo de acción central. Evite la retirada brusca del antihipertensivo con acción central. Una suspensión brusca pudiera aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”, especialmente si tiene lugar antes de la interrupción del betabloqueante.
- El uso concomitante de clonidina con un betabloqueante no selectivo, y posiblemente también con un betabloqueante selectivo, aumenta el riesgo de hipertensión de rebote. En caso de administración concomitante de clonidina, la administración del tratamiento con clonidina debe continuarse cierto tiempo después de interrumpir la terapia con el betabloqueante.
- Antiarrítmicos de clase 1 (ej. quinidina, tocainida, procainamida, aimalina, amiodarona, flecainida y disopiramida)

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto inótrope negativo de los antiarrítmicos y su acción sobre el tiempo de conducción auricular. En concreto, en pacientes con disfunción preexistente del nodo sinusal, la administración concomitante de amiodarona puede ocasionar efectos electrofisiológicos adicionales que incluyen bradicardia, parada sinusal y bloqueo auriculoventricular. La amiodarona tiene una semivida extremadamente larga (aproximadamente 50 días), lo que significa que pueden ocurrir interacciones mucho tiempo después de la interrupción del tratamiento. Antiarrítmicos tales como quinidina, tocainida, procainamida, aimalina, amiodarona, flecainida y disopiramida pueden potenciar el efecto de metoprolol sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

Uso concomitante con precaución:

Relacionadas con ivabradina:

- Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa): la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.
- Inhibidores moderados del CYP3A4: el uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse en la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
- Inductores del CYP3A4: los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina en dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.

Relacionadas con metoprolol:

Metoprolol es un sustrato del CYP2D6, una isoenzima del citocromo P 450.

Las sustancias que inducen la enzima o que la inhiben pueden afectar a la concentración plasmática de metoprolol.

- Rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de metoprolol.
- Cimetidina, alcohol e hidralazina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metoprolol. El metoprolol se metaboliza de manera principal, pero no exclusiva, a través del citocromo de la enzima hepática (CYP) 2D6.
- Las sustancias con un efecto inhibitor sobre el CYP 2D6, como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como paroxetina, fluoxetina y sertralina, así como la difenhidramina, hidroxycloquina, celecoxib, terbinafina, neurolépticos (ej. clorpromazina, triflupromazina, clorprotixeno) y tal vez propafenona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metoprolol.

Se ha señalado un efecto inhibitor de amiodarona y quinidina (antiarrítmicos) sobre el CYP 2D6.

Metoprolol puede reducir la eliminación de otros medicamentos (ej. lidocaína).

En los pacientes que usan betabloqueantes el efecto bradicardizante es incrementado por los anestésicos inhalatorios.

Al iniciar tratamiento con estos medicamentos en pacientes tratados con metoprolol, puede ser necesario reducir la dosis de metoprolol:

- Los nitratos pueden potenciar el efecto hipotensor del metoprolol
- Glucósidos digitálicos (digoxina)
Los glucósidos digitálicos, en asociación con los betabloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.
- Betabloqueantes (ej. colirios) o inhibidores de la MAO
Los pacientes tratados concomitantemente con metoprolol y otros betabloqueantes (ej. colirios) o inhibidores de la MAO requieren una cuidadosa monitorización. Una administración concomitante con betabloqueantes podría causar bradicardia y aumentar el efecto hipotensivo.
- Adrenalina: si se administra adrenalina a pacientes tratados con betabloqueantes, en ciertas circunstancias, los betabloqueantes cardioselectivos tienen un impacto sensiblemente inferior sobre el control de la presión arterial que los betabloqueantes no selectivos.
- Parasimpaticomiméticos
El uso concomitante de parasimpaticomiméticos puede ocasionar una bradicardia prolongada.
- Antiinflamatorios/antirreumáticos no esteroideos (AINE)
El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de metoprolol.
- Insulina y antidiabéticos orales
Metoprolol puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos fármacos y enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La dosis del fármaco hipoglucemiante oral debe ser ajustada en este caso.

Asociaciones a tomar en consideración:
Relacionadas con ivabradina:

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos fundamentales de fase III, los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin pruebas de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, fármacos antialdosterona, nitratos de acción corta y

prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos, se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

Relacionadas con metoprolol:

Antidepresivos y neurolépticos tricíclicos: Aumento del efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Mefloquina: Riesgo de bradicardia excesiva (efectos bradicardizantes aditivos).

Dipiridamol (i.v.): Aumento del efecto antihipertensivo.

Alfabloqueantes urológicos (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina).
Aumento del efecto hipotensor. Mayor riesgo de hipotensión ortostática.

Ergotamina: Aumento del efecto vasoconstrictor.

Relajantes del músculo esquelético: Relajantes musculares de tipo curare (bloqueo neuromuscular aumentado).

Floctafenina: Los betabloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas con la hipotensión o el shock que pudieran ser inducidos por floctafenina.

Antiácido: Se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de metoprolol cuando el fármaco es coadministrado con un antiácido.

Población pediátrica:

Relacionadas con ivabradina

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis recomendada de Implicor consiste en un comprimido, dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche.

Implicor solo debe administrarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente con una dosis de metoprolol óptima.

Se recomienda tomar la decisión de ajuste de dosis basada en la disponibilidad de mediciones consecutivas cardíacas, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas, y se ajustará la dosis de cada componente individual asegurándose de que el paciente siga recibiendo una dosis óptima de metoprolol y de ivabradina. Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá la dosis de los componentes individuales metoprolol e ivabradina, asegurándose de que el paciente siga con una dosis óptima de metoprolol. La frecuencia cardíaca debe ser monitorizada tras la reducción de dosis.

El tratamiento debe ser suspendido si la frecuencia cardíaca permanece por debajo de 50 lpm o si los síntomas de la bradicardia persisten a pesar de la reducción de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina superior a 15 ml/min no precisan ningún ajuste de dosis.

Implicor se administrará con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Implicor se puede administrar en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Se aconseja prudencia al administrar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Implicor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada:

Implicor se puede administrar con cautela en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Implicor en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración:

Implicor debe tomarse por vía oral, dos veces al día, con las comidas. La exposición al metoprolol aumenta cuando se administra con alimentos. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes que actualmente toman el metoprolol en ayunas y cambian a Implicor

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002908 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto radicado bajo número 2015150383

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de tartrato de metoprolol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tartrato de metoprolol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de tartrato de metoprolol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tartrato de metoprolol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Implicor está indicado en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica como terapia de sustitución en pacientes adultos con un ritmo sinusal normal ya controlados con metoprolol e ivabradina administrados de forma concomitante con el mismo nivel de dosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros betabloqueantes (puede darse una sensibilidad cruzada entre betabloqueantes)
- Bradicardia sintomática
- Shock cardiogénico
- Síndrome del seno enfermo (incluido el bloqueo sinoauricular)
- Bloqueo AV de 2º y 3º grado
- Infarto agudo de miocardio o pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio complicado con bradicardia significativa, bloqueo cardíaco de primer grado, hipotensión sistólica (menos de 100 mmHg) y/o insuficiencia cardíaca grave
- Hipotensión sintomática o grave (< 90/50 mmHg)
- Insuficiencia cardíaca inestable o aguda
- Pacientes sometidos a tratamiento inotrópico intermitente con agonista de los receptores beta
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Enfermedad vascular periférica grave
- Feocromocitoma no tratado
- Insuficiencia hepática grave
- acidosis metabólica
- Asociación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Asociación con verapamilo o diltiazem, que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

Antecedente de broncoespasmo

Falta de beneficio sobre la evolución clínica en pacientes con angina de pecho estable crónica sintomática:

Implicor está indicado solo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica ya que la ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre la evolución cardiovascular (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular).

Medición de la frecuencia cardíaca:

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se determine la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes en tratamiento con ivabradina se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas cuando se considere necesario un ajuste de dosis. Esto también se aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis.

Arritmias cardíacas:

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, no se recomienda Implicor en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina, el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con Implicor para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir una monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones o pulso irregular). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.

Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja:

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 70 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento con Implicor, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá la dosis de los componentes individuales, asegurándose de que el paciente siga con una dosis óptima de metoprolol, o se suspenderá el tratamiento.

Combinación con betabloqueantes de canales de calcio:

El uso concomitante de Implicor con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

Insuficiencia cardíaca crónica:

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. Implicor se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

Ictus:

No se recomienda el uso de Implicor inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos con ivabradina en estas situaciones.

Función visual:

Ivabradina influye sobre la función retiniana. Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento con Implicor si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso:

Suspensión del tratamiento:

Se evitará la retirada brusca del tratamiento con un betabloqueante, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. La suspensión de la terapia debe ser inmediatamente seguida de la administración del componente individual metoprolol, asegurándose de que el paciente se mantiene en una dosis óptima de metoprolol. La administración de ivabradina puede ser suspendida si es necesario. La posología del componente individual metoprolol se reducirá de manera gradual, a ser posible, a lo largo de como mínimo dos semanas, mientras se emprende, si procede, el tratamiento de sustitución. La dosis puede ser reducida más lentamente si el paciente desarrolla cualquier síntoma.

Pacientes con hipotensión:

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada tratados con ivabradina, y por tanto Implicor debe usarse con precaución en estos pacientes. Implicor está contraindicado en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg)

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas:

No existen pruebas de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de ivabradina.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT:

Debe evitarse el uso de Implicor en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial:

En el estudio SHIFT, un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes

con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en intervalos apropiados.

Asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas:

Aunque metoprolol es un betabloqueante cardioselectivo, se recomienda precaución en pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Si es necesario, se recetarán de manera simultánea fármacos broncodilatadores que estimulen de manera selectiva los receptores β_2 , como por ejemplo la terbutalina. Pudiera ser necesario ajustar la dosis si el paciente ya utiliza un estimulante de los receptores β_2 .

Arteriopatía periférica grave:

En pacientes con trastornos arteriales periféricos (enfermedad o síndrome de Raynaud, arteritis o enfermedad arterial oclusiva crónica de los miembros inferiores), los betabloqueantes pueden agravar la afección. En estos casos, suspender el tratamiento con Implicor y ajustar la dosis de los componentes individuales. Es preferible un betabloqueante cardioselectivo con actividad agonista parcial, que se administrará con precaución.

Feocromocitoma:

Si se sospecha o confirma la presencia de un feocromocitoma, los betabloqueantes se administrarán siempre en asociación con un alfabloqueante.

Pacientes diabéticos:

Se recomienda prudencia al usar Implicor en pacientes con diabetes mellitus, en particular en aquellos que reciben insulina o antidiabéticos orales. Se recomienda informar a los pacientes diabéticos de que los betabloqueantes pueden enmascarar la taquicardia hipoglucémica, aunque pueden no suprimir necesariamente otros signos de hipoglucemia tales como el adormecimiento o la sudoración, y puede producirse un aumento en la sudoración.

Angina de Prinzmetal:

Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios en pacientes con angina de Prinzmetal. Se puede usar un antagonista cardioselectivo de los receptores beta 1 en las formas leves y asociadas, siempre que se administre con un vasodilatador.

Psoriasis:

Se han descrito agravamientos de la psoriasis con los betabloqueantes. Los betabloqueantes solo deben ser administrados a los pacientes con psoriasis o

antecedentes de psoriasis tras haber sopesado cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Tirotoxicosis:

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.

Anestesia general:

El tratamiento a largo plazo con betabloqueantes no debe retirarse de forma sistemática con anterioridad a una cirugía mayor. La menor capacidad de respuesta del corazón a la estimulación adrenérgica puede aumentar los riesgos de la anestesia general y de las intervenciones quirúrgicas. Antes de cualquier operación que requiera anestesia general, el anestesista deberá estar informado de que el paciente está siendo tratado con un betabloqueante. Si se estima necesario retirar el betabloqueante antes de la operación, esto se hará de forma gradual y se suspenderá por completo unas 48 horas antes de la anestesia general.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada deberán ser vigilados de cerca, puesto que un descenso excesivo de la presión arterial o la frecuencia cardíaca con los betabloqueantes podría ocasionar una irrigación insuficiente de los órganos vitales.

Reacciones alérgicas:

Se recomienda prudencia en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad y en aquellos sometidos a tratamiento de desensibilización, ya que hay riesgo de reacciones anafilácticas más graves.

Metoprolol puede aumentar la sensibilidad a los alérgenos y la intensidad de las reacciones anafilácticas. La terapia con adrenalina no siempre tiene el efecto terapéutico deseado en pacientes tratados con betabloqueantes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con ivabradina son fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, dependen de la dosis y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con metoprolol son bradicardia, pesadillas, cefalea, somnolencia, insomnio, mareos, palpitaciones, hipotensión ortostática, frialdad periférica, enfermedad de Raynaud, disnea de esfuerzo, náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, fatiga y trastorno de la libido.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fenómenos visuales luminosos (breves momentos de luminosidad aumentada, causados casi siempre por cambios bruscos en la intensidad de la luz). También se pueden describir como halos, destellos de colores, descomposición de la imagen o imágenes múltiples. Estos generalmente aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento después de lo cual pueden ocurrir repetidamente y resolverse durante o después del tratamiento.
- sensación de cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- pesadillas,
- dolor de cabeza,
- somnolencia,
- problemas para dormir,
- mareos,
- visión borrosa (vista nublada),
- modificación del funcionamiento del corazón (latido cardíaco lento, o contracción irregular y rápida del corazón),
- latidos cardíacos extra
- sensación de latido cardíaco anormal,
- palpitaciones,
- presión arterial no controlada,
- presión arterial baja, por ejemplo al ponerse de pie,
- pies y manos fríos,
- hormigueo y cambios de color (blanco, azul y luego rojo) en los dedos de manos y pies tras exposición al frío (enfermedad de Raynaud),
- dificultad para respirar durante el ejercicio,
- sensación de arcadas (náuseas),
- estreñimiento,
- diarrea,
- vómitos,
- dolor abdominal,
- trastorno de la libido.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- exceso de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos),

- exacerbación de psoriasis,
- niveles elevados de ácido úrico en sangre,
- niveles bajos de azúcar (glucosa) en sangre,
- depresión,
- confusión,
- alucinaciones,
- disminución del nivel de alerta,
- desmayos,
- agujetas/cosquilleo o entumecimiento en manos o pies,
- falta de respuesta al entorno (estupor),
- alteración visual,
- ojos secos,
- irritación ocular,
- visión doble,
- sensación de dar vueltas (vértigo),
- empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca,
- trastorno grave del corazón causado por una tensión arterial muy baja,
- dolor o molestias en el pecho,
- tensión arterial baja debido al enlentecimiento de la frecuencia cardíaca,
- dolores musculares en una o ambas piernas, que aparecen al caminar,
- dificultad al respirar (disnea),
- respiración con pitos y dificultad al respirar (broncoespasmo),
- angioedema (como inflamación de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar),
- erupción cutánea,
- erupción cutánea con aspecto blanco plateado (psoriasis),
- urticaria
- sudoración aumentada,
- espasmos musculares,
- calambres musculares,
- sensación de debilidad,
- hinchazón,
- aumento de peso
- elevación de la creatinina en sangre (un producto de degradación del músculo),
- electrocardiograma anómalo.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- sangrado o hematoma con más facilidad de lo habitual (bajo número de plaquetas en sangre),

- nerviosismo,
- ansiedad,
- inflamación de los ojos,
- acúfenos (zumbidos, silbidos, sibilancias u otros ruidos persistentes en los oídos),
- congestión/secreción nasal
- sequedad de boca,
- alteraciones del gusto,
- cambios en las pruebas de función hepática
- función hepática anormal,
- enrojecimiento de la piel,
- picor,
- caída del pelo,
- debilidad muscular,
- sensación de malestar,
- elevación de ciertas enzimas hepáticas,
- disfunción sexual, impotencia.

Muy raros (puede afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

- falta de glóbulos blancos,
- cambios de la personalidad,
- pérdida de memoria,
- audición disminuida,
- sordera
- latidos del corazón irregulares,
- agravamiento de las crisis en pacientes con angina de pecho,
- gangrena en casos ya existentes de escaso riego sanguíneo en los miembros,
- fibrosis retroperitoneal (exceso de tejido en el compartimento corporal situado bajo el tórax),
- hepatitis (una enfermedad del hígado),
- hipersensibilidad de la piel al sol,
- articulaciones hinchadas/dolorosas (artralgia),
- erección dolorosa (enfermedad de Peyronie).

Interacciones:

No se han observado interacciones entre metoprolol e ivabradina en un estudio de interacción realizado en voluntarios sanos. Se presenta a continuación información

sobre las interacciones conocidas de otros medicamentos con los principios activos individuales.

Uso concomitante contraindicado:

Relacionadas con ivabradina:

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.

Relacionadas con ivabradina y metoprolol:

- Inhibidores moderados del CYP3A4: estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm. No se recomienda el uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos.
- Los antagonistas del calcio tales como verapamilo o diltiazem administrados por vía intravenosa pueden potenciar el efecto depresor de los betabloqueantes sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la conducción auriculoventricular. Se puede observar un aumento en los efectos inótrópos y cronótrópos negativos, por tanto estos medicamentos no deben ser administrados por vía intravenosa a pacientes que están siendo tratados con betabloqueantes.

Uso concomitante no recomendado:

Relacionadas con ivabradina:

- Medicamentos que prolongan el intervalo QT
 - Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
 - Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).
- Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT,

puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

- **Zumo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.**

Relacionadas con metoprolol:

Se evitarán las combinaciones siguientes con metoprolol:

- **Derivados del ácido barbitúrico:** Los barbitúricos (se ha estudiado el pentobarbital) inducen el metabolismo de metoprolol a través de inducción enzimática. Se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de metoprolol con disminución de los efectos clínicos (metabolismo hepático más rápido) con el fenobarbital.
- **Antihipertensivos con acción central (ej. clonidina)**
- **Puede ocurrir un incremento significativo de la presión arterial si se suspende bruscamente el tratamiento con el antihipertensivo de acción central. Evite la retirada brusca del antihipertensivo con acción central. Una suspensión brusca pudiera aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”, especialmente si tiene lugar antes de la interrupción del betabloqueante.**
- **El uso concomitante de clonidina con un betabloqueante no selectivo, y posiblemente también con un betabloqueante selectivo, aumenta el riesgo de hipertensión de rebote. En caso de administración concomitante de clonidina, la administración del tratamiento con clonidina debe continuarse cierto tiempo después de interrumpir la terapia con el betabloqueante.**
- **Antiarrítmicos de clase 1 (ej. quinidina, tocainida, procainamida, aimalina, amiodarona, flecainida y disopiramida)**

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto inótropo negativo de los antiarrítmicos y su acción sobre el tiempo de conducción auricular. En concreto, en pacientes con disfunción preexistente del nodo sinusal, la administración concomitante de amiodarona puede ocasionar efectos electrofisiológicos adicionales que incluyen bradicardia, parada sinusal y bloqueo auriculoventricular. La amiodarona tiene una semivida extremadamente larga (aproximadamente 50 días), lo que significa que pueden ocurrir interacciones mucho tiempo después de la interrupción del tratamiento. Antiarrítmicos tales como quinidina, tocainida, procainamida, aimalina, amiodarona, flecainida y disopiramida pueden potenciar el efecto de metoprolol sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

Uso concomitante con precaución:

Relacionadas con ivabradina:

- **Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa):** la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** el uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse en la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
- **Inductores del CYP3A4:** los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina en dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.

Relacionadas con metoprolol:

Metoprolol es un sustrato del CYP2D6, una isoenzima del citocromo P 450.

Las sustancias que inducen la enzima o que la inhiben pueden afectar a la concentración plasmática de metoprolol.

- Rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de metoprolol.
- Cimetidina, alcohol e hidralazina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metoprolol. El metoprolol se metaboliza de manera principal, pero no exclusiva, a través del citocromo de la enzima hepática (CYP) 2D6.
- Las sustancias con un efecto inhibidor sobre el CYP 2D6, como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como paroxetina, fluoxetina y sertralina, así como la difenhidramina, hidroxiclороquina, celecoxib, terbinafina, neurolépticos (ej. clorpromazina, triflupromazina, clorprotixeno) y tal vez propafenona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metoprolol.

Se ha señalado un efecto inhibidor de amiodarona y quinidina (antiarrítmicos) sobre el CYP 2D6.

Metoprolol puede reducir la eliminación de otros medicamentos (ej. lidocaína).

En los pacientes que usan betabloqueantes el efecto bradicardizante es incrementado por los anestésicos inhalatorios.

Al iniciar tratamiento con estos medicamentos en pacientes tratados con metoprolol, puede ser necesario reducir la dosis de metoprolol:

- Los nitratos pueden potenciar el efecto hipotensor del metoprolol
- Glucósidos digitálicos (digoxina)
Los glucósidos digitálicos, en asociación con los betabloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.
- Betabloqueantes (ej. colirios) o inhibidores de la MAO
Los pacientes tratados concomitantemente con metoprolol y otros betabloqueantes (ej. colirios) o inhibidores de la MAO requieren una cuidadosa monitorización. Una administración concomitante con betabloqueantes podría causar bradicardia y aumentar el efecto hipotensivo.
- Adrenalina: si se administra adrenalina a pacientes tratados con betabloqueantes, en ciertas circunstancias, los betabloqueantes cardioselectivos tienen un impacto sensiblemente inferior sobre el control de la presión arterial que los betabloqueantes no selectivos.
- Parasimpaticomiméticos
El uso concomitante de parasimpaticomiméticos puede ocasionar una bradicardia prolongada.
- Antiinflamatorios/antirreumáticos no esteroideos (AINE)
El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos tales como indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de metoprolol.
- Insulina y antidiabéticos orales
Metoprolol puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos fármacos y enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La dosis del fármaco hipoglucemiante oral debe ser ajustada en este caso.

Asociaciones a tomar en consideración:
Relacionadas con ivabradina:

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos fundamentales de fase III, los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin pruebas de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, fármacos antialdosterona, nitratos de acción corta y prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interaccionar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos, se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

Relacionadas con metoprolol:

Antidepresivos y neurolépticos tricíclicos: Aumento del efecto antihipertensivo y riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Mefloquina: Riesgo de bradicardia excesiva (efectos bradicardizantes aditivos).

Dipiridamol (i.v.): Aumento del efecto antihipertensivo.

Alfabloqueantes urológicos (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina). Aumento del efecto hipotensor. Mayor riesgo de hipotensión ortostática.

Ergotamina: Aumento del efecto vasoconstrictor.

Relajantes del músculo esquelético: Relajantes musculares de tipo curare (bloqueo neuromuscular aumentado).

Floctafenina: Los betabloqueantes pueden impedir las reacciones cardiovasculares compensatorias asociadas con la hipotensión o el shock que pudieran ser inducidos por floctafenina.

Antiácido: Se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de metoprolol cuando el fármaco es coadministrado con un antiácido.

Población pediátrica:

Relacionadas con ivabradina

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis recomendada de Implicor consiste en un comprimido, dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche.

Implicor solo debe administrarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente con una dosis de metoprolol óptima.

Se recomienda tomar la decisión de ajuste de dosis basada en la disponibilidad de mediciones consecutivas cardíacas, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas, y se ajustará la dosis de cada componente individual asegurándose de que el paciente siga recibiendo una dosis óptima de metoprolol y de ivabradina. Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá la dosis de los componentes individuales metoprolol e ivabradina, asegurándose de que el paciente siga con una dosis óptima de metoprolol. La frecuencia cardíaca debe ser monitorizada tras la reducción de dosis.

El tratamiento debe ser suspendido si la frecuencia cardíaca permanece por debajo de 50 lpm o si los síntomas de la bradicardia persisten a pesar de la reducción de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina superior a 15 ml/min no precisan ningún ajuste de dosis.

Implicor se administrará con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Implicor se puede administrar en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Se aconseja prudencia al administrar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Implicor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada:

Implicor se puede administrar con cautela en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Implicor en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración:

Implicor debe tomarse por vía oral, dos veces al día, con las comidas. La exposición al metoprolol aumenta cuando se administra con alimentos. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes que actualmente toman el metoprolol en ayunas y cambian a Implicor

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto radicado bajo número 201510383 para el producto de la referencia.

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. INBUTOL®

Expediente : 20097407

Radicado : 2015108122

Fecha : 01/03/2016
Interesado : Advance Scientific de Colombia SAS
Fabricante : Yuria-Pharm Ltd

Composición: Cada mL contiene etambutol clorhidrato 100 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: El tratamiento de todas las formas y localizaciones de tuberculosis activa, especialmente con procesos agudos recién diagnosticados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual al medicamento, historia del daño del nervio óptico, enfermedades inflamatorias oculares, gota, cataratas, retinopatía diabética, etapa terminal de insuficiencia renal

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener cuidado cuando se prescribe en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes sometidos a hemodiálisis discreta, la dosis debe ser incrementada o administrada intermitente. La terapia con etambutol puede aumentar la concentración de urato de sangre debido a la eliminación renal deteriorada del ácido úrico. En caso de efectos secundarios, la dosis debe ser reducida, y si eso no es posible, se debe administrar de forma intermitente (cada dos días o dos veces por semana). Los síntomas pueden ser reducidos mediante la prescripción de vitaminas del grupo B y expectorantes. Se debe tener cuidado en pacientes con concentraciones de ácido úrico en sangre elevada.

Antes y durante el tratamiento, la agudeza visual, refracción, campo visual, y la presión intraocular deben ser controlados de forma sistemática, y el fondo de ojo deben ser examinados. En los pacientes con trastornos renales, el seguimiento oftalmológico debe llevarse a cabo diariamente. En caso de que se descubra discapacidad visual, el uso de etambutol debe interrumpirse inmediatamente con el fin de prevenir la atrofia del nervio óptico. En caso de trastornos de la visión, se utiliza hidroxycobalamina o la cianocobalamina. La visión se restablece dentro de unas semanas o incluso meses. En algunos casos, puede haber cambios irreversibles, lo que conduce a la ceguera. El uso de etambutol requiere un control constante de los parámetros de la sangre periférica, el estado funcional del hígado y los riñones.

Reacciones adversas:

Trastornos del SNC: vértigo, dolor de cabeza, debilidad, depresión, conciencia confusa, desorientación, alucinaciones, convulsiones, neuritis periférica - parestesias en las extremidades, entumecimiento, parestesia.

Trastornos oculares: neuritis óptica retrobulbar, neuropatía óptica, visión borrosa unilateral o bilateral, baja percepción del color (sobre todo los colores verde y rojo), el desarrollo de escotoma central o periférico, limitado campo de visión. El desarrollo de tales trastornos depende de la duración de la terapia y enfermedades oculares anteriores o existentes.

Trastornos respiratorios: incremento de la tos, aumento de las dificultades en la descarga de esputo y su mayor viscosidad. Trastornos del sistema digestivo: pérdida de apetito, sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia.

Reacciones alérgicas: anafilaxia, erupciones en la piel (incluyendo dermatitis), picazón, síndrome de Stevens-Johnson.

Pruebas de laboratorio: aumento de los niveles de ácido úrico en el suero sanguíneo, aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, neutropenia.

Otros efectos secundarios: dolor en las articulaciones, fiebre, exacerbación de la gota, manifestaciones de diátesis de ácido úrico, nefritis intersticial, miocarditis y pericarditis

Interacciones:

El medicamento se prescribe en combinación con otros agentes antituberculosos, así como antibióticos pluripotenciales, fluoroquinolonas, sulfanilamidas y otros medicamentos.

El medicamento demuestra el antagonismo farmacológico con etionamida, espermina, espermidina y magnesio. El etambutol reacciona con fentolamina arterial y puede aumentar la presión arterial. El medicamento aumenta la neurotoxicidad de los aminoglucósidos, asparaginasa, ciprofloxacino y metotrexato.

El etambutol disminuye la eficacia terapéutica de digitoxina, y aumenta la neurotoxicidad de la carbamazepina, imipenem, sales de litio, y la quinina. El etanol intensifica el impacto negativo de etambutol en el órgano ocular, por lo tanto, el paciente debe abstenerse del uso de alcohol durante el tratamiento con el medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis diaria para adultos óptima de etambutol en el tratamiento de la tuberculosis es de 15-20 mg por kg de peso corporal para el uso diario, o 20-35 mg / kg de peso corporal administrada cada dos días. La dosis diaria máxima de un adulto es 1,0 a 1,6 g en función

del peso corporal. El medicamento ha sido recetado a niños de 5 años y más edad, en dosis única diaria de 15 a 20 mg / kg de peso corporal, o dosis intermitentes de hasta 25 mg / kg de peso corporal al día. La dosis diaria máxima para los niños es 1,0 a 1,2 g en función del peso corporal.

La dosis óptima de IV etambutol (Inbutol) para el tratamiento de la tuberculosis en adultos es de 10 ml de solución al 10% por día para uso diario, o 20 ml de solución al 10% por día para uso intermitente (cada dos días).

La duración de la terapia depende de su eficacia y de la respuesta al tratamiento, de 2-4 meses en promedio

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000743 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.5.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y de la nueva concentración
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

3.1.5.2. LISVY® PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20107475
 Radicado : 2016040585
 Fecha : 31/03/2016
 Interesado : Gedeon Richter Colombia SAS
 Fabricante : Acino AG

Composición: Cada parche contiene gestodeno 2,1 mg, etinilestradiol 0,55 mg

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Anticoncepción hormonal femenina

Contraindicaciones:

No se deben utilizar AHCs (Anticonceptivos Hormonales) en las siguientes condiciones. De producirse alguno de estos trastornos por primera vez durante el uso de Lisvy, el parche debe retirarse inmediatamente.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
 - Tromboembolismo venoso: TEV (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial, antecedentes del mismo (p. ej. Infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- Hepatopatía grave o o antecedentes de la misma, siempre y cuando los valores de función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia conocida o sospecha de neoplasias malignas influidas por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal sin diagnosticar.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Si alguno de los trastornos o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Lisvy. Si alguno de estos trastornos o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Lisvy.

□ Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel/norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Lisvy con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los AHCs, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AOC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 62 en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con Lisvy, con el de los AHCs de dosis baja que contienen levonogestrel y AOCs que contienen gestodeno.

El TEV puede ser mortal en el 1-2% de los casos.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV:

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

Lisvy está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores

individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEV:

- Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²): El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

- Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.

Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.

En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.

Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Lisvy.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).

Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

- Otras enfermedades asociadas al TEV. Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Aumento de la edad. En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio.

- Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar):

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de disnea o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares

Algunos de estos síntomas (p. ej., “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA):

En ciertos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo.

Lisvy está contraindicado si una mujer tiene un factor de riesgo grave o varios factores de riesgo de TEA que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Factores de riesgo de TEA:

Aumento de la edad: En especial por encima de los 35 años.

Tabaquismo: Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC.

Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.

Hipertensión

Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)

El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un

hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años)

Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

Migraña: Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.

Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos

Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA:

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Cuando considere la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado

al embarazo es mayor que el asociado a los anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores:

En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino en usuarias a largo plazo de AOCs (> 5 años), pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible a los efectos de

confusión de la conducta sexual y otros factores como el virus del papiloma humano (VPH).

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se notificó que las mujeres que están utilizando un AOC presentan un riesgo relativo ligeramente aumentado ($RR = 1,24$) de recibir un diagnóstico de cáncer de mama. El exceso de riesgo desaparece paulatinamente durante el transcurso de los

10 años siguientes a la suspensión del uso de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que están utilizando o han utilizado recientemente un AOC es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOCs o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en las mujeres que los utilizaron en alguna ocasión tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las mujeres que nunca los han utilizado.

Se han notificado casos raros de tumores hepáticos benignos y casos aún más raros de tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Se debe considerar la existencia de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando una usuaria de anticonceptivos hormonales combinados presente dolor intenso en la región superior del abdomen, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Con el uso de AOCs que contienen más de 0,05 mg de etinilestradiol, el riesgo de cáncer de endometrio y ovario es reducido. Todavía está por confirmar si esto también es válido para los anticonceptivos hormonales combinados de dosis más bajas.

Otros trastornos:

Si se producen irritaciones cutáneas persistentes de forma repetida (p. ej., eritema o prurito persistentes en el lugar de aplicación) incluso cuando el lugar de aplicación se cambia de acuerdo con las instrucciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de esta afección pueden presentar un riesgo aumentado de pancreatitis al usar anticonceptivos hormonales combinados.

Aunque se han notificado pequeños incrementos de la presión arterial en muchas mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No obstante, si aparece hipertensión sostenida clínicamente significativa durante el uso de Lisvy, es prudente que el médico retire la preparación y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, el uso de Lisvy puede reanudarse si se logran valores tensionales normales con la terapia antihipertensiva.

Se ha notificado la aparición o empeoramiento de los siguientes trastornos tanto con el embarazo como con el uso de anticonceptivos hormonales combinados, pero los datos indicativos de una asociación con el uso de anticonceptivos hormonales combinados no son concluyentes: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos

biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden precisar la interrupción de Lisvy hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad. La recurrencia de ictericia colestática aparecida por primera vez durante un embarazo o el uso previo de esteroides sexuales hace necesaria la interrupción de Lisvy.

Aunque los anticonceptivos hormonales combinados pueden ejercer un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existen datos indicativos de una necesidad de modificar la pauta terapéutica en las diabéticas usuarias de anticonceptivos hormonales combinados de dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, se debe vigilar cuidadosamente a las mujeres diabéticas durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

Se ha notificado empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa durante el uso de anticonceptivos hormonales combinados. En casos ocasionales puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén usando anticonceptivos hormonales combinados.

Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina.

Exploración/consulta médica:

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Lisvy, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y por las advertencias. Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Lisvy en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia:

La eficacia de Lisvy puede verse reducida, por ejemplo, en caso de:

- Omisión de la aplicación programada de un parche.
- Desprendimiento de un parche.
- Olvido del recambio de un parche
- Medicación concomitante

Reducción del control de los ciclos:

Con todos los anticonceptivos hormonales combinados pueden producirse sangrados irregulares (manchado o hemorragias intermenstruales), especialmente durante los primeros meses de uso. En tales casos, debe continuarse la aplicación de Lisvy. La evaluación de cualquier sangrado irregular sólo es significativa tras un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos de uso de Lisvy.

El porcentaje de mujeres usuarias de Lisvy que presentaron sangrados intracíclicos tras este periodo de adaptación osciló entre el 7-12%.

Solo una minoría de mujeres, en el rango del 1% por ciclo, fueron amenorreicas.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o aparecen tras ciclos regulares con Lisvy, deben considerarse causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas adecuadas para descartar un embarazo o una neoplasia maligna. Entre ellas puede encontrarse un legrado.

En algunas mujeres es posible que no se produzca una hemorragia por privación durante el intervalo sin parche. Si Lisvy se ha utilizado conforme a las instrucciones descritas, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Lisvy no se ha utilizado conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de hemorragia por privación o si no aparecen dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar usando Lisvy.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Lisvy son reacciones en el lugar de aplicación (exantema, prurito, irritaciones, eritema e hipersensibilidad). Ocurren en el 20,9% de las usuarias. Las reacciones adversas raras y graves son los tromboembolismos arteriales y venosos.

A continuación se resumen las frecuencias de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de fases 2 y 3 con Lisvy (N = 3.5731).

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Muy frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacción en el lugar de aplicación

Frecuentes:

Trastornos Psiquiátricos: Labilidad Emocional

Trastornos del sistema nervioso: migraña

Trastornos gastrointestinales: náuseas.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Hemorragia del tracto genital**, dolor mamario

Poco frecuentes:

Trastornos

Psiquiátricos: Depresión/estado de ánimo depresivo, disminución y pérdida de la libido

Raras:

Trastornos vasculares: Episodios tromboembólicos venosos y arteriales*

- *Frecuencia estimada a partir de estudios epidemiológicos que comprendían un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia era muy cercana a muy rara.

- “Episodios tromboembólicos venosos y arteriales” resume las siguientes entidades médicas:

oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia/oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto/infarto de miocardio/infarto cerebral e ictus no especificado como hemorrágico.

** Contiene las entidades médicas hemorragia del tracto genital femenino, hemorragia uterina no programada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de frecuencia muy baja o con retraso en el inicio de los síntomas que se consideran relacionadas con el grupo de los anticonceptivos

hormonales combinados, incluidos los AOCs:

Trastornos circulatorios

☐ Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC.

Tumores

☐ La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se encuentra muy ligeramente aumentada en las usuarias de anticonceptivos hormonales combinados. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso numérico es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la relación etiológica con el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

☐ Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otros trastornos

☐ Eritema nudoso, eritema multiforme.

☐ Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis al usar AOC).

☐ Hipertensión.

☐ Aparición o deterioro de trastornos cuya asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionado con otosclerosis.

☐ En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

- ☐ Alteraciones de la función hepática.
- ☐ Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- ☐ Empeoramiento de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa.
- ☐ Empeoramiento de la epilepsia.
- ☐ Cloasma.
- ☐ Hipersensibilidad (incluidos síntomas como exantema, urticaria).

Interacciones

Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos hormonales combinados pueden causar hemorragias intermenstruales y/o fallos en la anticoncepción

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Lisvy:

Pueden producirse interacciones con los fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y a hemorragias intermenstruales y/o fallos en la anticoncepción. Las mujeres en tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Lisvy o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el tiempo de administración concomitante del fármaco y los 28 días siguientes a su suspensión. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera se prolonga más allá del tercer parche de un ciclo de aplicación, el siguiente parche debe iniciarse omitiendo el intervalo sin parche habitual.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

(disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados por inducción enzimática), p. ej.: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, bosentan y posiblemente también oxcarbazepina, eslicarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, modafinilo y los productos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales

combinados, p. ej.: Cuando se administran concomitantemente con anticonceptivos hormonales combinados, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos pueden aumentar o reducir las

concentraciones plasmáticas del estrógeno o el progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que aumentan las concentraciones farmacológicas de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)

Se ha constatado que el etoricoxib aumenta las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol (50 a 60%) cuando se toma concomitantemente con un anticonceptivo hormonal trifásico oral. Se cree que el etoricoxib aumenta las concentraciones de etinilestradiol porque inhibe la actividad de las sulfotransferasas, con la consiguiente inhibición del metabolismo del etinilestradiol.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.

Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.

En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras suspenderlos.

Efectos de los anticonceptivos hormonales combinados sobre otros medicamentos:

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden afectar al metabolismo de ciertos fármacos.

Se debe prestar especial atención a la interacción de los anticonceptivos hormonales combinados con lamotrigina. No se recomienda el uso concomitante debido al riesgo de reducción de las concentraciones y de la eficacia de lamotrigina. Se debe evitar iniciar un anticonceptivo hormonal combinado durante la determinación de la concentración de lamotrigina.

En mujeres bajo tratamiento con lamotrigina, es preciso realizar un seguimiento clínico y ajustar la dosis de lamotrigina durante el inicio de los anticonceptivos hormonales combinados y tras suspenderlos.

Otras formas de interacciones:

Análisis de laboratorio

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir sobre los resultados de algunos análisis de laboratorio, entre los que se encuentran parámetros bioquímicos del hígado, el tiroides, la función adrenal y renal, las concentraciones plasmáticas de las proteínas

(transportadoras) como, p. ej., la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del intervalo normal del laboratorio.

Nota: debe consultarse la información relativa a la prescripción de las medicaciones concomitantes a fin de identificar posibles interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo etario: Lisvy está previsto para mujeres en edad fértil. Se ha establecido la seguridad y eficacia en mujeres de 18 a 45 años.

Posología:

Lisvy se utiliza en un ciclo de 28 días (4 semanas):

Durante tres semanas consecutivas (21 días), se aplica un parche nuevo por semana y se retira el parche usado. En la semana cuatro no se usa ningún parche. Es de esperar que durante este tiempo aparezca una hemorragia por privación. Una semana después de la retirada del último parche, se inicia un nuevo ciclo de 4 semanas aplicando un nuevo parche (en el mismo día de la semana que antes, el "Día de recambio del parche"), independientemente de si la hemorragia por privación habitual aún persiste o ya se ha detenido.

Vía de Administración: Transdérmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.5.3. BLISSEL

Expediente : 20108422
 Radicado : 2016052891
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Italfármaco S.A.

Composición: Cada gramo de gel vaginal contiene estriol 50 µg

Forma Farmacéutica: Gel Vaginal

Indicaciones: Tratamiento local de la sequedad vaginal en mujeres postmenopáusicas con atrofia vaginal.

Contraindicaciones:

Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.

- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio).
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía en el caso de que las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Porfiria.

Precauciones y Advertencias:

Para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, la terapia local con estrógenos sólo debe iniciarse cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida de la mujer. Al igual que con todos los productos a base de estrógenos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios. La terapia solamente debe mantenerse mientras los beneficios superen a los riesgos. Blissel no debe combinarse con preparaciones con estrógenos para tratamiento sistémico, ya que no existen estudios de seguridad ni de valoración del riesgo a las concentraciones de estrógenos que se alcanzan en el tratamiento de combinación. El aplicador intravaginal puede provocar un traumatismo local menor, especialmente en mujeres con atrofia vaginal severa.

Reconocimiento y controles médicos durante el tratamiento:

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con estríol, debe realizarse una historia clínica personal y familiar completa. Debe realizarse una exploración médica general y ginecológica (incluyendo mamas y pelvis), teniendo en cuenta la historia clínica de cada paciente y las contraindicaciones y las advertencias asociadas con el tratamiento. Se recomienda realizar exámenes médicos periódicos durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia se adaptará a las condiciones de cada mujer. Se debe informar a las pacientes sobre los posibles cambios en sus mamas que deben ser comunicados a

su médico o enfermera. Se recomienda realizar las exploraciones, incluyendo la mamografía, de acuerdo a las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. En caso de infecciones vaginales, éstas deben tratarse antes de comenzar el tratamiento con Blissel.

Condiciones que requieren vigilancia adicional:

Si se presenta cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Blissel, en particular:

- Leiomiomas (fibromas uterinos) o endometriosis.
- Antecedentes, o factores de riesgo de trastornos tromboembólicos (ver sección “Trastorno tromboembólico venoso” a continuación).
- Factores de riesgo de tumores estrógeno dependientes, p. ej. cáncer de mama en familiares de primer grado.
- Hipertensión arterial
- Trastornos hepáticos (p. ej- adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver sección “Hiperplasia de endometrio)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para la suspensión inmediata del tratamiento:

La terapia debe suspenderse en caso de aparición de una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo en la presión arterial
- Aparición por primera vez de cefalea migrañosa
- Embarazo

Hiperplasia de endometrio

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio en el tratamiento oral con estrógenos sólo depende tanto de la duración del tratamiento como de la dosis de estrógenos. No se ha relacionado el tratamiento con estriol por vía vaginal con un aumento del riesgo de hiperplasia de endometrio o cáncer de útero. Sin embargo, si se requiere un tratamiento continuado, se recomienda realizar revisiones periódicas, con especial atención a cualquier síntoma indicativo de hiperplasia o enfermedad maligna endometrial. Si aparecen hemorragias o sangrados irregulares en cualquier momento de la terapia, deberá investigarse la etiología, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir

enfermedad maligna endometrial. La estimulación con estrógenos sólo puede conducir a transformación premaligna de los focos residuales de endometriosis. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre este producto a mujeres que se han sometido a una histerectomía por endometriosis, especialmente si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cáncer de mama, útero y ovario:

El tratamiento sistémico con estrógenos puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, en particular de útero, ovario y mama. No se espera que Blissel, que contiene una baja dosis de estriol, administrado localmente aumente el riesgo de cáncer

Trastorno tromboembólico venoso, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria:

La terapia hormonal sustitutiva con preparaciones con efecto sistémico se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria. No se espera que Blissel, que contiene una baja dosis de estriol para tratamiento local, produzca un mayor riesgo de TEV, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria. Entre los factores de riesgo de TEV se incluyen antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal IMC > 30 kg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV. Se recomienda una vigilancia estrecha en estas pacientes.

Otros trastornos:

Los estrógenos con efectos sistémicos pueden causar retención de líquidos o aumento de triglicéridos plasmáticos, por lo que se deberá vigilar estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento a las pacientes con enfermedades cardíacas, alteración de la función renal o con hipertrigliceridemia preexistente respectivamente. Blissel contiene una baja dosis de estriol para tratamiento local, por lo que no se esperan efectos sistémicos. Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal grave, ya que cabe esperar que aumenten los niveles de estriol circulante.

Advertencias sobre excipientes:

Blissel puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E 219) y parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E 217).

Reacciones adversas:

Normalmente, se han descrito reacciones adversas con estriol en un 3-10% de las pacientes tratadas. Suelen ser son transitorias y de intensidad leve. Al principio del tratamiento, cuando la membrana mucosa de la vagina todavía está atrófica, puede producirse irritación local en forma de sensación de calor y/o picor.

Blissel es un gel vaginal de administración local con una dosis muy baja de estriol y exposición sistémica autolimitada (demostrado como prácticamente despreciable tras administración repetida), y por ello es altamente improbable que produzca los efectos más graves asociados a la terapia de sustitución estrogénica por vía oral. No obstante, se han descrito otras reacciones adversas muy raras con dosis superiores en tratamientos sistémicos de estrógenos combinados con progestágenos. Estas son:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p. ej. cáncer de endometrio y cáncer de mama
- El tromboembolismo venoso, p. ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolia pulmonar, es más frecuente en las usuarias de terapia hormonal sustitutiva que en las no-usuarias.
- Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos subcutáneos y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Probable demencia

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción entre Blissel y otros medicamentos. Puesto que este medicamento se administra localmente a baja dosis, no se esperan interacciones clínicamente relevantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Blissel es un medicamento que contiene estrógeno sólo, para administración por vía vaginal. Blissel debe introducirse en la vagina mediante un aplicador con la dosis marcada, siguiendo cuidadosamente las “Instrucciones de uso” incluidas en el prospecto. Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) libera una dosis de 1 g de gel vaginal, que corresponde a 50 microgramos de estriol. Debe administrarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento de continuación de los síntomas post-menopáusicos. Tratamiento inicial: Una aplicación diaria de gel vaginal durante 3 semanas (preferiblemente antes de acostarse). Como tratamiento de mantenimiento se recomienda una aplicación de gel vaginal dos veces por semana (preferiblemente antes de acostarse). El médico debe valorar la continuación del tratamiento tras 12 semanas. En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como sea posible, a menos que hayan transcurrido más de 12 horas. En esta situación, no se debe administrar la dosis olvidada sino continuar con el esquema de dosificación habitual.

Vía de administración: Vaginal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración
- Inserto Mayo 2015

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

Composición: Cada gramo de gel vaginal contiene estriol 50 µg

Forma Farmacéutica: Gel Vaginal

Indicaciones: Tratamiento local de la sequedad vaginal en mujeres postmenopáusicas con atrofia vaginal.

Contraindicaciones:

Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo.

- Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p. ej. cáncer de endometrio).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej. angina, infarto de miocardio).
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía en el caso de que las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Porfiria.

Precauciones y Advertencias:

Para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, la terapia local con estrógenos sólo debe iniciarse cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida de la mujer. Al igual que con todos los productos a base de estrógenos, debe realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios. La terapia solamente debe mantenerse mientras los

beneficios superen a los riesgos. Blissel no debe combinarse con preparaciones con estrógenos para tratamiento sistémico, ya que no existen estudios de seguridad ni de valoración del riesgo a las concentraciones de estrógenos que se alcanzan en el tratamiento de combinación. El aplicador intravaginal puede provocar un traumatismo local menor, especialmente en mujeres con atrofia vaginal severa.

Reconocimiento y controles médicos durante el tratamiento:

Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento con estriol, debe realizarse una historia clínica personal y familiar completa. Debe realizarse una exploración médica general y ginecológica (incluyendo mamas y pelvis), teniendo en cuenta la historia clínica de cada paciente y las contraindicaciones y las advertencias asociadas con el tratamiento. Se recomienda realizar exámenes médicos periódicos durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia se adaptará a las condiciones de cada mujer. Se debe informar a las pacientes sobre los posibles cambios en sus mamas que deben ser comunicados a su médico o enfermera. Se recomienda realizar las exploraciones, incluyendo la mamografía, de acuerdo a las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. En caso de infecciones vaginales, éstas deben tratarse antes de comenzar el tratamiento con Blissel.

Condiciones que requieren vigilancia adicional:

Si se presenta cualquiera de estas situaciones, han ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo, debe vigilarse estrechamente a la paciente. Se debe tener en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Blissel, en particular:

- Leiomiomas (fibromas uterinos) o endometriosis.
- Antecedentes, o factores de riesgo de trastornos tromboembólicos.
- Factores de riesgo de tumores estrógeno dependientes, p. ej. cáncer de mama en familiares de primer grado.
- Hipertensión arterial
- Trastornos hepáticos (p. ej- adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis
- Migraña o cefalea (grave)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver sección “Hiperplasia de endometrio)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

Razones para la suspensión inmediata del tratamiento:

La terapia debe suspenderse en caso de aparición de una contraindicación y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo en la presión arterial
- Aparición por primera vez de cefalea migrañosa
- Embarazo

Hiperplasia de endometrio

El riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio en el tratamiento oral con estrógenos sólo depende tanto de la duración del tratamiento como de la dosis de estrógenos. No se ha relacionado el tratamiento con estriol por vía vaginal con un aumento del riesgo de hiperplasia de endometrio o cáncer de útero. Sin embargo, si se requiere un tratamiento continuado, se recomienda realizar revisiones periódicas, con especial atención a cualquier síntoma indicativo de hiperplasia o enfermedad maligna endometrial. Si aparecen hemorragias o sangrados irregulares en cualquier momento de la terapia, deberá investigarse la etiología, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir enfermedad maligna endometrial. La estimulación con estrógenos sólo puede conducir a transformación premaligna de los focos residuales de endometriosis. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre este producto a mujeres que se han sometido a una histerectomía por endometriosis, especialmente si se sabe que tienen endometriosis residual.

Cáncer de mama, útero y ovario:

El tratamiento sistémico con estrógenos puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, en particular de útero, ovario y mama. No se espera que Blissel, que contiene una baja dosis de estriol, administrado localmente aumente el riesgo de cáncer

Trastorno tromboembólico venoso, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria:

La terapia hormonal sustitutiva con preparaciones con efecto sistémico se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria. No se espera que Blissel, que contiene una baja dosis de estriol para tratamiento local, produzca un mayor riesgo de TEV, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria. Entre los factores de riesgo de TEV se incluyen antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal IMC > 30 kg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV. Se recomienda una vigilancia estrecha en estas pacientes.

Otros trastornos:

Los estrógenos con efectos sistémicos pueden causar retención de líquidos o aumento de triglicéridos plasmáticos, por lo que se deberá vigilar estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento a las pacientes con enfermedades cardíacas, alteración de la función renal o con hipertrigliceridemia preexistente respectivamente. Blissel contiene una baja dosis de estriol para tratamiento local, por lo que no se esperan efectos sistémicos. Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal grave, ya que cabe esperar que aumenten los niveles de estriol circulante.

Advertencias sobre excipientes:

Blissel puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E 219) y parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio (E 217).

Reacciones adversas:

Normalmente, se han descrito reacciones adversas con estriol en un 3-10% de las pacientes tratadas. Suelen ser son transitorias y de intensidad leve. Al principio del tratamiento, cuando la membrana mucosa de la vagina todavía está atrófica, puede producirse irritación local en forma de sensación de calor y/o picor.

Blissel es un gel vaginal de administración local con una dosis muy baja de estriol y exposición sistémica autolimitada (demostrado como prácticamente despreciable tras administración repetida), y por ello es altamente improbable que produzca los efectos más graves asociados a la terapia de sustitución estrogénica por vía oral. No obstante, se han descrito otras reacciones adversas muy raras con dosis superiores en tratamientos sistémicos de estrógenos combinados con progestágenos. Estas son:

- Neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p. ej. cáncer de endometrio y cáncer de mama
- El tromboembolismo venoso, p. ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolia pulmonar, es más frecuente en las usuarias de terapia hormonal sustitutiva que en las no-usuarias.
- Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Trastornos subcutáneos y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular
- Probable demencia

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción entre Blissel y otros medicamentos. Puesto que este medicamento se administra localmente a baja dosis, no se esperan interacciones clínicamente relevantes.

Dosificación y Grupo Etario:

Blissel es un medicamento que contiene estrógeno sólo, para administración por vía vaginal. Blissel debe introducirse en la vagina mediante un aplicador con la dosis marcada. Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) libera una dosis de 1 g de gel vaginal, que corresponde a 50 microgramos de estriol. Debe administrarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento de continuación de los síntomas postmenopáusicos. Tratamiento inicial: Una aplicación diaria de gel vaginal durante 3 semanas (preferiblemente antes de acostarse). Como tratamiento de mantenimiento se recomienda una aplicación de gel vaginal dos veces por semana (preferiblemente antes de acostarse). El médico debe valorar la continuación del tratamiento tras 12 semanas. En caso de olvido de una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como sea posible, a menos que hayan transcurrido más de 12 horas. En esta situación, no se debe administrar la dosis olvidada sino continuar con el esquema de dosificación habitual.

Vía de administración: Vaginal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.3.5.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Mayo 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.4. CADELIUS

Expediente : 20108423
 Radicado : 2016052901
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Italfármaco S.A.

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Composición:

Cada comprimido bucodispersable contiene:

Calcio 600 mg (Ca^{2+})

Colecalciferol 1000 UI

Forma farmacéutica: Comprimidos bucodispersables

Indicaciones: Prevención y tratamiento del déficit de calcio y vitamina D en personas de edad avanzada. Como suplemento de vitamina D y calcio adicional al tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar déficit de vitamina D o calcio, cuando una dieta de 600mg/día de calcio y 1000 UI/día de Vitamina D3 es considerada adecuada.

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad al calcio, colesterciferol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 - Enfermedades y o síntomas resultantes de hipercalcemia e hipercalcemia - Nefrolitiasis - Nefrocalcinosis - Hipervitaminosis D - Insuficiencia renal grave o disfunción renal Cadelius D contiene aceite de soja parcialmente hidrogenado y no debe ser utilizado en personas alérgicas al cacahuete o a la soja.

Precauciones y Advertencias:

Cadelius D debería ser administrado con precaución en pacientes afectados de sarcoidosis por un posible aumento del metabolismo de la vitamina D a su forma activa. En estos pacientes deberán controlarse los niveles plasmáticos y urinarios de calcio. Durante los tratamientos prolongados, debe controlarse el nivel sérico de calcio y monitorizarse la función renal mediante el control del contenido en creatinina sérica. La monitorización es especialmente importante en ancianos en tratamiento concomitante con glucósidos o diuréticos y en pacientes con alta tendencia a la formación de cálculos. En los casos de hipercalcemia (por encima de 300 mg (7.5 mmol)/24 horas) o con signos de disfunción renal la dosis debería ser reducida o se debería interrumpir el tratamiento. La vitamina D debería ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal, en los que debería realizarse un estricto control del balance fosfo-cálcico. Debería tenerse en cuenta el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. En los pacientes con insuficiencia renal, la vitamina D en forma de colesterciferol no se metaboliza normalmente y deberían utilizarse otras formas de vitamina D. Cadelius D debería ser utilizado con precaución en pacientes inmovilizados con osteoporosis debido al incremento en el riesgo de hipercalcemia. Debe considerarse el contenido en vitamina D (1000 UI) de Cadelius D cuando se prescriben otros medicamentos que contienen vitamina D ó suplementos de la dieta con vitamina D. Las dosis suplementarias de calcio y vitamina D deberían encontrarse bajo estricta supervisión médica. En tales casos, es necesaria la

monitorización frecuente de los niveles de calcio en suero y los excretados en la orina. No se recomienda de forma habitual la administración concomitante con tetraciclinas y quinolonas. En cualquier caso, su administración debería ser efectuada con precaución. Cadelius D no está indicado en niños ni en adolescentes. El producto contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria. El producto contiene aceite de soja parcialmente hidrogenado y está contraindicado en pacientes hipersensibles al cacahuete o a la soja. El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa. El producto contiene sacarosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa, o en casos de insuficiencia de sacarasa-ísomaltasa. Puede ser perjudicial para los dientes.

Reacciones adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) o desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema Inmune Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema o edema laríngeo. Trastornos del metabolismo y la nutrición Poco frecuentes: Hipercalcemia e hipercalcemia. Trastornos gastrointestinales Raras: Estreñimiento, flatulencia, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Trastornos de la piel y subcutáneos Raras: Prurito, erupción y urticaria. Otras poblaciones Pacientes con insuficiencia renal: riesgo potencial de hiperfosfatemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

Interacciones:

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio. Durante la utilización concomitante de diuréticos tiazídicos debería monitorizarse regularmente el nivel sérico de calcio, debido al incremento en el riesgo de hipercalcemia. La administración conjunta de fenitoínas o barbitúricos puede reducir el efecto de la vitamina D3 ya que aumenta su metabolismo. Los corticosteroides sistémicos reducen la absorción de calcio. Durante su uso concomitante, puede ser necesario el incremento de la dosis de Cadelius D. La hipercalcemia puede aumentar la toxicidad de los glucósidos cardíacos durante el tratamiento con calcio y vitamina D. Los pacientes deberían monitorizarse mediante electrocardiograma (ECG) y niveles de calcio plasmáticos. La eficacia de la levotiroxina puede verse reducida con la utilización concurrente de calcio, debido a la reducción de la absorción de levotiroxina. La administración de calcio y levotiroxina debe separarse al menos cuatro horas. Si se administra un bifosfonato de forma concomitante, esta preparación debe ser tomada al menos una hora antes de la utilización de Cadelius D ya que la absorción gastrointestinal puede verse reducida. Las sales de calcio pueden reducir la absorción de hierro, zinc, o ranelato de estroncio. En consecuencia la toma de

los preparados de hierro, zinc o estroncio deberían distanciarse dos horas de la administración del preparado de calcio. El calcio también puede reducir la absorción de fluoruro sódico y tales preparaciones deberían ser administradas al menos tres horas antes de la administración de Cadelius D. El tratamiento simultáneo con orlistat, resinas de intercambio iónico como las colestiraminas o los laxantes como aceite de parafina pueden reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D. El carbonato cálcico puede interferir con la absorción de tetraciclinas administradas de forma concomitante. Por esta razón, las preparaciones con tetraciclinas deberían ser administradas al menos dos horas antes o de cuatro a seis horas después de la toma de calcio. La absorción de quinolonas antibióticas puede ser interferida si se administran concomitantemente con calcio. Las quinolonas antibióticas deberían tomarse dos horas antes o seis horas después de la administración de calcio. El ácido oxálico (presente en las espinacas y el ruibarbo) y el ácido fítico (presente en los cereales) pueden inhibir la absorción de calcio mediante la formación de compuestos insolubles con iones de calcio. El paciente no debería tomar productos con calcio durante las dos horas siguientes a la ingesta de alimentos con alto contenido en ácidos oxálico y fítico.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Adultos y personas de edad avanzada Un comprimido bucodispersable al día
Dosis en pacientes con insuficiencia hepática No se requiere un ajuste en la dosis Dosis
en pacientes con insuficiencia renal Cadelius D no debería ser utilizado en pacientes con
insuficiencia renal grave (ver sección 4.3) Población pediátrica No existe indicación
relevante para la utilización de Cadelius D comprimidos bucodispersables en niños o
adolescentes.

Forma de administración: Los comprimidos deben disolverse en la boca. No deben ser tragados enteros. Los comprimidos deberían ser tomados preferentemente después de las comidas. La cantidad de calcio en Cadelius D es menor de la ingesta diaria habitualmente recomendada. Cadelius D, por tanto, está indicado en pacientes que necesitan un aporte adicional de vitamina D, pero con una ingesta diaria de 500-1000mg de calcio al día. La dosis diaria de calcio en los pacientes debe ser establecida por el médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración

-Inserto Septiembre 2015

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

Composición:

Cada comprimido bucodispersable contiene:

Calcio 600 mg (Ca^{2+})

Colecalciferol 1000 UI

Forma farmacéutica: Comprimidos bucodispersables

Indicaciones: Prevención y tratamiento del déficit de calcio y vitamina D en personas de edad avanzada. Como suplemento de vitamina D y calcio adicional al tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar déficit de vitamina D o calcio, cuando una dieta de 600mg/día de calcio y 1000 UI/día de Vitamina D3 es considerada adecuada.

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad al calcio, colesterciferol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 - Enfermedades y o síntomas resultantes de hipercalcemia e hipercalcemia - Nefrolitiasis - Nefrocalcinosis - Hipervitaminosis D - Insuficiencia renal grave o disfunción renal Cadelius D contiene aceite de soja parcialmente hidrogenado y no debe ser utilizado en personas alérgicas al cacahuete o a la soja.

Precauciones y Advertencias:

Cadelius D debería ser administrado con precaución en pacientes afectados de sarcoidosis por un posible aumento del metabolismo de la vitamina D a su forma activa. En estos pacientes deberán controlarse los niveles plasmáticos y urinarios de calcio. Durante los tratamientos prolongados, debe controlarse el nivel sérico de calcio y monitorizarse la función renal mediante el control del contenido en creatinina sérica. La monitorización es especialmente importante en ancianos en tratamiento concomitante con glucósidos o diuréticos y en pacientes con alta tendencia a la formación de cálculos. En los casos de hipercalcemia (por encima de 300 mg (7.5 mmol)/24 horas) o con signos de disfunción renal la dosis debería ser reducida o se debería interrumpir el tratamiento. La vitamina D debería ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal, en los que debería realizarse un estricto control del balance fosfo-cálcico. Debería tenerse en cuenta el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. En los pacientes con insuficiencia renal, la vitamina D en forma de colesterciferol no se metaboliza normalmente y deberían utilizarse otras formas de vitamina D. Cadelius D debería ser utilizado con

precaución en pacientes inmovilizados con osteoporosis debido al incremento en el riesgo de hipercalcemia. Debe considerarse el contenido en vitamina D (1000 UI) de Cadelius D cuando se prescriben otros medicamentos que contienen vitamina D ó suplementos de la dieta con vitamina D. Las dosis suplementarias de calcio y vitamina D deberían encontrarse bajo estricta supervisión médica. En tales casos, es necesaria la monitorización frecuente de los niveles de calcio en suero y los excretados en la orina. No se recomienda de forma habitual la administración concomitante con tetraciclinas y quinolonas. En cualquier caso, su administración debería ser efectuada con precaución. Cadelius D no está indicado en niños ni en adolescentes. El producto contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria. El producto contiene aceite de soja parcialmente hidrogenado y está contraindicado en pacientes hipersensibles al cacahuete o a la soja. El producto contiene lactosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa. El producto contiene sacarosa, por lo tanto, no debe utilizarse este medicamento en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, en pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa, o en casos de insuficiencia de sacarasa-ísomaltasa. Puede ser perjudicial para los dientes.

Reacciones adversas:

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) o desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema Inmune Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema o edema laríngeo. Trastornos del metabolismo y la nutrición Poco frecuentes: Hipercalcemia e hipercalcemia. Trastornos gastrointestinales Raras: Estreñimiento, flatulencia, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Trastornos de la piel y subcutáneos Raras: Prurito, erupción y urticaria. Otras poblaciones Pacientes con insuficiencia renal: riesgo potencial de hiperfosfatemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

Interacciones:

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio. Durante la utilización concomitante de diuréticos tiazídicos debería monitorizarse regularmente el nivel sérico de calcio, debido al incremento en el riesgo de hipercalcemia. La administración conjunta de fenitoínas o barbitúricos puede reducir el efecto de la vitamina D3 ya que aumenta su metabolismo. Los corticosteroides sistémicos reducen la absorción de calcio. Durante su uso concomitante, puede ser necesario el incremento de la dosis de Cadelius D. La hipercalcemia puede aumentar la toxicidad de los glucósidos cardíacos durante el

tratamiento con calcio y vitamina D. Los pacientes deberían monitorizarse mediante electrocardiograma (ECG) y niveles de calcio plasmáticos. La eficacia de la levotiroxina puede verse reducida con la utilización concurrente de calcio, debido a la reducción de la absorción de levotiroxina. La administración de calcio y levotiroxina debe separarse al menos cuatro horas. Si se administra un bifosfonato de forma concomitante, esta preparación debe ser tomada al menos una hora antes de la utilización de Cadelius D ya que la absorción gastrointestinal puede verse reducida. Las sales de calcio pueden reducir la absorción de hierro, zinc, o ranelato de estroncio. En consecuencia la toma de los preparados de hierro, zinc o estroncio deberían distanciarse dos horas de la administración del preparado de calcio. El calcio también puede reducir la absorción de fluoruro sódico y tales preparaciones deberían ser administradas al menos tres horas antes de la administración de Cadelius D. El tratamiento simultáneo con orlistat, resinas de intercambio iónico como las colestiraminas o los laxantes como aceite de parafina pueden reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D. El carbonato cálcico puede interferir con la absorción de tetraciclinas administradas de forma concomitante. Por esta razón, las preparaciones con tetraciclinas deberían ser administradas al menos dos horas antes o de cuatro a seis horas después de la toma de calcio. La absorción de quinolonas antibióticas puede ser interferida si se administran concomitantemente con calcio. Las quinolonas antibióticas deberían tomarse dos horas antes o seis horas después de la administración de calcio. El ácido oxálico (presente en las espinacas y el ruibarbo) y el ácido fítico (presente en los cereales) pueden inhibir la absorción de calcio mediante la formación de compuestos insolubles con iones de calcio. El paciente no debería tomar productos con calcio durante las dos horas siguientes a la ingesta de alimentos con alto contenido en ácidos oxálico y fítico.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: Adultos y personas de edad avanzada Un comprimido bucodispersable al día
Dosis en pacientes con insuficiencia hepática No se requiere un ajuste en la dosis
Dosis en pacientes con insuficiencia renal Cadelius D no debería ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3)
Población pediátrica No existe indicación relevante para la utilización de Cadelius D comprimidos bucodispersables en niños o adolescentes.

Forma de administración: Los comprimidos deben disolverse en la boca. No deben ser tragados enteros. Los comprimidos deberían ser tomados preferentemente después de las comidas. La cantidad de calcio en Cadelius D es menor de la ingesta diaria habitualmente recomendada. Cadelius D, por tanto, está indicado en pacientes que necesitan un aporte adicional de vitamina D, pero con una ingesta diaria de 500-1000mg de calcio al día. La dosis diaria de calcio en los pacientes debe ser establecida por el médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Septiembre 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.5. JUVENUM®

Expediente : 20104159
Radicado : 2015171624
Fecha : 17/12/2015
Interesado : Aulen Pharma, S.A.
Fabricante : Productos Científicos, S.A. de C.V.

Composición: Cada jeringa con polvo contiene 20.00 mg de Progesterona (microesferas) y 1.00 mg de Estradiol (microesferas)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, sospecha de cáncer de mama, tromboembolismo arterial o venoso, enfermedad hepática y renal, trastornos metabólicos de lípidos, cáncer endometrial, sangrado vaginal de causa desconocida.

Precauciones y advertencias: Antes de iniciar la Terapia Hormonal con Juvenum®, se requiere efectuar una historia clínica y un examen físico completo, para determinar todos los factores de riesgo para su uso, así como aquellas situaciones señaladas como contraindicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: Administrar el contenido de una jeringa prellenada por vía intramuscular cada 30 +/- 3 días. En mujeres posmenopáusicas se debe administrar en

cuanto sea prescrita. En mujeres en etapa de transición menopáusica (aún con ciclos irregulares), iniciar preferentemente la primera aplicación 12 o 14 días después de la fecha del primer día del último periodo menstrual. Las aplicaciones subsecuentes debe ser aplicadas cada 30 +/- 3 días.

Vía de administración: Parenteral (intramuscular profunda).

Interacciones: Los estrógenos en general pueden aumentar los efectos de los glucocorticoides. El uso de algunos antibióticos como las tetraciclinas, han provocado en casos aislados, una reducción de los niveles séricos de estradiol.

Algunos de los inductores del CYP3A4, como son las preparaciones como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, podrían reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, posiblemente resultando en una disminución del efecto terapéutico y/o cambios en el perfil de sangrado uterino.

Inhibidores del CYP3A4, como son eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo natural de toronja, podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y resultar en efectos adversos. Carbamazepina, difenilhidantoina, fenobarbital, rifabutina y rifampicina, pueden reducir el efecto progestagénico de la progesterona.

Se ha observado que la ingestión aguda o de grandes cantidades de alcohol, puede incrementar las concentraciones séricas de estradiol.

Efectos Adversos: Cuando se administra Juvenum® pueden presentarse goteo o sangrado intermenstrual, náuseas, mastalgia, edema (por retención de líquido) y cefalea. Todas estas manifestaciones son discretas y pueden presentarse durante los dos o tres primeros ciclos de tratamiento. Estas manifestaciones pueden ceder al continuarse el tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No 2015171624
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No 2015171624

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales que permitan establecer la verdadera utilidad de la forma farmacéutica propuesta para el producto de la

referencia, teniendo en cuenta que lo presentado es insuficiente para valorar la real eficacia y seguridad, dado que el diseño de los estudios presentados no tienen doble ciego, no hay comparador ni con placebo, baja casuística y el mismo investigador concluye que se deben realizar ensayos adicionales con dosis más bajas.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. RANLAT 1.6 g

Expediente : 20107667
 Radicado : 2016043235
 Fecha : 05/04/2016
 Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
 Fabricante : Roemmers Uruguay

Composición: Cada sobre contiene 1.6 g de sevelámero carbonato anhidro

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión

Indicaciones: Indicado para el control de la hiperfosfatemia ($>0 =$ de 1,78 mmol/l) en adultos con insuficiencia renal crónica que están bajo tratamiento de hemodiálisis, diálisis peritoneal o no.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al sevelámero carbonato o a cualquiera de los componentes de este producto.
- Obstrucción intestinal.
- Hipofosfatemia.

Precauciones y Advertencias:

- Disfagia. Trastornos de ingestión.
- Trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares.
- Cirugía mayor del tracto gastrointestinal.
- Enfermedad intestinal inflamatoria activa.
- Durante el tratamiento con este medicamento se recomienda controlar por parte del médico los niveles en sangre de bicarbonato, cloro, vitaminas D, E, K y ácido fólico.
- Ingerir este medicamento con abundante líquido para facilitar su ingestión.

- Los pacientes con dietas bajas en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 39 mg y 58 mg (1,7 y 2,5 mmol) de sodio por sobre de 1,6 g y 2,4 g respectivamente.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos que se han reportado con mayor frecuencia son: dolor en el abdomen, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas y vómitos.

Si bien han sido reportados en forma aislada, los siguientes efectos adversos deben ser tenidos en cuenta debido a su potencial gravedad: obstrucción intestinal, perforación intestinal y peritonitis, los cuales se pueden expresar especialmente por dolor abdominal intenso, fiebre e imposibilidad para eliminar materias fecales o gases.

Interacciones:

Sevelámero carbonato puede ser administrado con alimentos, pero debe evitarse la administración con alimentación enteral.

Ciprofloxacina: este antibiótico, debe ser tomado 2 horas antes o 6 horas después de administrar sevelámero carbonato y controlarse la eficacia del antibiótico sobre la infección que se está tratando, debido a que sevelámero carbonato disminuye la disponibilidad de ciprofloxacina al utilizarse en forma conjunta.

Levotiroxina: este medicamento, debe ser administrado con varias horas de diferencia a la administración de sevelámero carbonato.

Micofenolato mofetilo: este medicamento debe ser administrado como mínimo 2 horas antes de la administración de sevelámero carbonato.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis de Ranlat 1,6 g de polvo para suspensión oral se debe dispersar en 40 ml de agua por sobre.

Suspender el contenido de un sobre en la cantidad de agua indicada, agitar vigorosamente hasta dispersar.

Beber en un plazo de 30 minutos desde la preparación. Es importante beber todo el líquido.

Podría ser necesario agregar nuevamente agua y beber todo el contenido del vaso, para asegurarse la ingestión de todo el contenido.

La dosis inicial recomendada de Ranlat depende de la concentración sanguínea de fósforo.

La dosis de Ranlat debe ajustarse para conseguir que el nivel de fósforo en la sangre permanezca por debajo de 1,78 mmol/l.

La dosis inicial recomendada de Ranlat es de 2,4 - 4,8 g al día, divididos equitativamente en tres comidas. Su médico determinará la dosis inicial exacta y el régimen.

Inicialmente, su médico comprobará sus concentraciones de fósforo en sangre cada 2-4 semanas y podría ajustar la dosis de Ranlat cuando fuera necesario para alcanzar un nivel de fósforo adecuado.

La siguiente tabla provee las dosis de inicio recomendadas de Ranlat para pacientes que no recibían otro quelante de fosfatos:

Fósforo plasmático		Dosis inicial
mg/dl	mmol/l	RA NLAT
>5,5 y <7,5	1,78-2,42	0,8 gr 3 veces al día con alimentos
≥7,5	>2,42	1,6 gr 3 veces al día con alimentos

La siguiente tabla provee las dosis de inicio recomendadas de RA NLAT para pacientes bajo tratamiento con acetato de calcio:

Acetato de calcio 667 mg	RA NLAT
1 comprimido por alimento	0,8 gr por alimento
2 comprimidos por alimento	1,6 gr por alimento
3 comprimidos por alimento	2,4 gr por alimento

Titulación de la dosis en pacientes bajo tratamiento con RANLAT.

La dosis debe ser ajustada basándose en la concentración del fósforo plasmático con un objetivo de 5,5 mg/dl (1,78 mmol/l) o menor. La dosis debe incrementarse o disminuirse a razón de 0,8 gr por alimento en intervalos de 2 semanas si es necesario.

La siguiente tabla provee una guía para la titulación de la dosis de RANLAT:

Fósforo plasmático		Ajuste de dosis
mg/dl	mmol/l	RA NLAT
>5,5	1,78-2,42	Aumentar 0,8 gr tres veces al día, cada 2 semanas
3,5-5,5	1,1-1,78	Mantener la dosis actual.
<3,5	<1,1	Disminuir 0,8 gr por alimento

Uso en niños

No ha sido probada la eficacia y seguridad de este medicamento en menores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva concentración
-Inserto versión SC14975-11/09/15

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

Composición: Cada sobre contiene 1.6 g de sevelamero carbonato anhidro

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión

Indicaciones: Indicado para el control de la hiperfosfatemia ($\geq$ de 1,78 mmol/l) en adultos con insuficiencia renal crónica que están bajo tratamiento de hemodiálisis, diálisis peritoneal o no.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al sevelámero carbonato o a cualquiera de los componentes de este producto.
- Obstrucción intestinal.
- Hipofosfatemia.

Precauciones y Advertencias:

- Disfagia. Trastornos de ingestión.
- Trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares.
- Cirugía mayor del tracto gastrointestinal.
- Enfermedad intestinal inflamatoria activa.
- Durante el tratamiento con este medicamento se recomienda controlar por parte del médico los niveles en sangre de bicarbonato, cloro, vitaminas D, E, K y ácido fólico.
- Ingerir este medicamento con abundante líquido para facilitar su ingestión.

- Los pacientes con dietas bajas en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 39 mg y 58 mg (1,7 y 2,5 mmol) de sodio por sobre de 1,6 g y 2,4 g respectivamente.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos que se han reportado con mayor frecuencia son: dolor en el abdomen, constipación, diarrea, flatulencia, náuseas y vómitos.

Si bien han sido reportados en forma aislada, los siguientes efectos adversos deben ser tenidos en cuenta debido a su potencial gravedad: obstrucción intestinal, perforación intestinal y peritonitis, los cuales se pueden expresar especialmente por dolor abdominal intenso, fiebre e imposibilidad para eliminar materias fecales o gases.

Interacciones:

Sevelámero carbonato puede ser administrado con alimentos, pero debe evitarse la administración con alimentación enteral.

Ciprofloxacina: este antibiótico, debe ser tomado 2 horas antes o 6 horas después de administrar sevelámero carbonato y controlarse la eficacia del antibiótico sobre la infección que se está tratando, debido a que sevelámero carbonato disminuye la disponibilidad de ciprofloxacina al utilizarse en forma conjunta.

Levotiroxina: este medicamento, debe ser administrado con varias horas de diferencia a la administración de sevelámero carbonato.

Micofenolato mofetilo: este medicamento debe ser administrado como mínimo 2 horas antes de la administración de sevelámero carbonato.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis de Ranlat 1,6 g de polvo para suspensión oral se debe dispersar en 40 ml de agua por sobre.

Suspender el contenido de un sobre en la cantidad de agua indicada, agitar vigorosamente hasta dispersar.

Beber en un plazo de 30 minutos desde la preparación. Es importante beber todo el líquido.

Podría ser necesario agregar nuevamente agua y beber todo el contenido del vaso, para asegurarse la ingestión de todo el contenido.

La dosis inicial recomendada de Ranlat depende de la concentración sanguínea de fósforo.

La dosis de Ranlat debe ajustarse para conseguir que el nivel de fósforo en la sangre permanezca por debajo de 1,78 mmol/l.

La dosis inicial recomendada de Ranlat es de 2,4 - 4,8 g al día, divididos equitativamente en tres comidas. Su médico determinará la dosis inicial exacta y el régimen.

Inicialmente, su médico comprobará sus concentraciones de fósforo en sangre cada 2-4 semanas y podría ajustar la dosis de Ranlat cuando fuera necesario para alcanzar un nivel de fósforo adecuado.

La siguiente tabla provee las dosis de inicio recomendadas de Ranlat para pacientes que no recibían otro quelante de fosfatos:

Fósforo plasmático		Dosis inicial
mg/dl	mmol/l	RA NLAT
>5,5 y <7,5	1,78-2,42	0,8 gr 3 veces al día con alimentos
≥7,5	≥2,42	1,6 gr 3 veces al día con alimentos

La siguiente tabla provee las dosis de inicio recomendadas de RA NLAT para pacientes bajo tratamiento con acetato de calcio:

Acetato de calcio 667 mg	RA NLAT
1 comprimido por alimento	0,8 gr por alimento
2 comprimidos por alimento	1,6 gr por alimento
3 comprimidos por alimento	2,4 gr por alimento

Titulación de la dosis en pacientes bajo tratamiento con RANLAT.

La dosis debe ser ajustada basándose en la concentración del fósforo plasmático con un objetivo de 5,5 mg/dl (1,78 mmol/l) o menor. La dosis debe incrementarse o disminuirse a razón de 0,8 gr por alimento en intervalos de 2 semanas si es necesario.

La siguiente tabla provee una guía para la titulación de la dosis de RANLAT:

Fósforo plasmático		Ajuste de dosis
mg/dl	mmol/l	RA NLAT
>5,5	1,78-2,42	Aumentar 0,8 gr tres veces al día, cada 2 semanas
3,5-5,5	1,1-1,78	Mantener la dosis actual.
<3,5	<1.1	Disminuir 0,8 gr por alimento

Uso en niños

No ha sido probada la eficacia y seguridad de este medicamento en menores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 10.4.0.0.N20.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión SC14975-11/09/15 para el producto de la referencia.

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

3.1.6.2. IBUPROFENO 400 mg/CAFEÍNA 100 mg

Expediente : 20106906
Radicado : 2016033729
Fecha : 15/03/2016
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Catalent Argentina S.A.I.C

Composición: Cada cápsula blanda contiene Ibuprofeno 400 mg, Cafeína 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Analgésico no narcótico y antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) manifestadas por: broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó gastrointestinal, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass)

Precauciones y Advertencias:

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento. La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administrar con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$). Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína. 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. No exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando. En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata

Reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados a los principios activos del producto y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno:

Sangre y sistema linfático:

Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Cardíaco:

Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.

Oído y laberinto:

Tinnitus y vértigo.

Ojos:

Alteraciones visuales.

Gastrointestinal:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.

General y sitio de administración:
Edema, hinchazón y edema periférico.

Hepatobiliar:
Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

Sistema inmune:
Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Infecciones e infestaciones:
Meningitis aséptica, meningitis.

Resultados de laboratorio:
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

Sistema nervioso:
Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.

Psiquiátrico:
Nerviosismo.

Renal y urinario:
Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.

Respiratorio, tórax y mediastino:
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Piel y tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.

Vascular:
Hipertensión.

Cafeína:
Gastrointestinal:

Irritación gastrointestinal

Neurológico:
Insomnio.

Psiquiátrico:
Agitación, nerviosismo.

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal. (Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: Tome 1 cápsula blanda cada 8 horas. No exceder de 3 cápsulas blandas en 24 horas. No se recomienda para menores de 12 años de edad.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir versión LLD_Col_PCH-CDSv13.0_28Feb2012_v1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que justifique la asociación propuesta, en especial lo relacionado con la concentración de 400 mg de ibuprofeno.

3.1.6.6. ÁCIDO ASCÓRBICO 500 mg/1 mL

Expediente : 20107138
Radicado : 2016036559
Fecha : 18/03/2016
Interesado : Mylan Institutional LLC
Fabricante : Mylan Teoranta

Composición: Cada mL contiene ácido ascórbico 500 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Ácido Ascórbico es recomendado para la prevención y tratamiento de escorbuto. Su administración parenteral es deseable para pacientes con deficiencia aguda o para aquellos cuya absorción de ingesta oral de Ácido Ascórbico es incierta. Síntomas de leve deficiencia puede incluir fallas en huesos y desarrollo de dientes, gingivitis, sangrado de encías y aflojo de dientes. Estados febriles, enfermedad crónica e infección (neumonía, tos ferina, tuberculosis, difteria, sinusitis, fiebre reumática, etc.) incrementa la necesidad de ácido ascórbico.

Contraindicaciones: Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina C. Dosis elevadas de vitamina C pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina C parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastásica con arritmias cardíacas.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Diabetes, pacientes propensos a los cálculos renales, aquellos sometidos a pruebas de sangre oculta en heces y con dietas restringidas en sodio o terapia anticoagulante no deben tomar dosis excesivas de ácido ascórbico durante un periodo prolongado de tiempo.

Precauciones Generales:

Inyección intravenosa demasiado rápida debe evitarse.

Test de Laboratorio: Los diabéticos que toman más de 500 mg de Ácido Ascórbico diario, pueden obtener falsas lecturas del test de glucosa en orina. Ácido Ascórbico no

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión octubre de 2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la presentación comercial de 50 mL propuesta para el producto de la referencia es inapropiada, teniendo en cuenta que la dosificación por paciente es de volúmenes mucho menores (1 o 2 mL).

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

3.1.9.1. EDARBI CLD EDARBI CLD 40 mg/12.5 mg

Expediente : 20067475
Radicado : 2016040507
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene azilsartan medoxomilo 40mg + clortalidona 12.5mg,
Cada tableta contiene azilsartan medoxomilo 40mg + clortalidona 25mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la hipertensión moderada a grave.

Contraindicaciones: Edarbi cld está contraindicado en pacientes con anuria y/o hipersensibilidad a los fármacos. Embarazo. No se debe utilizar concomitantemente con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus tipo ii, debido al riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales. Precauciones y advertencias: si se detecta embarazo, se debe interrumpir la administración de edarbi cld lo antes posible. Puede producir hiperuricemia o precipitar un cuadro de gota. En casos poco frecuentes (probablemente

menos de un embarazo en cada mil), no se dispone de un fármaco alternativo que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. En esos casos, se debe informar a la madre sobre los posibles peligros para el feto y se deben realizar exámenes por ultrasonido seriales para evaluar el ambiente intraamniótico. Los pacientes con reducción de volumen y/o sal, puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con edarbi cld. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar efectos acumulativos del fármaco. Si se vuelve evidente un deterioro renal progresivo, es necesario volver a evaluar con cuidado el tratamiento con edarbi cld y considerar la suspensión o interrupción de la terapia diurética. Como en todos los diuréticos tiazídicos se debe tener precaución con el desarrollo de desequilibrios electrolíticos como hipopotasemia, hiponatremia, hipopotasemia y déficit de cloruros. Debido al potencial de efectos adversos sobre el bebé lactante, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, según la importancia del fármaco para la madre.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones secundarias y adversas.
- Inserto versión 30Mar2016 basado en el CCDS v.4.0 del 23Sep2015

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones secundarias y adversas.**

Nueva dosificación y vía de administración:

La dosis inicial recomendada de Edarbi CLD® es de 40/12.5 mg, tomada por vía oral una vez al día. La dosis máxima de Edarbi CLD® es de 40/25 mg una vez al día.

Edarbi CLD® se puede tomar con o sin alimentos.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²) a insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²). La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Volumen intravascular o depleción salina

Volumen correcto y/o depleción de sal antes de la administración.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Anuria.

Embarazo.

Hiponatremia refractaria

No administrar aliskireno con Edarbi CLD[®] en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Precauciones generales

Azilsartán medoxomilo/clortalidona:

Insuficiencia renal

Monitorear por si hay deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Alteraciones del equilibrio electrolítico

Puede presentarse hipotensión en pacientes hipertensos con bajo volumen y/o depleción salina. Monitorear de manera periódica los electrolitos séricos.

Hipotensión en hipertensos, pacientes con depleción de volumen/sal

Se puede producir hipotensión en pacientes hipertensos con volumen y/o depleción de sal.

Estenosis de la arteria renal

La función renal puede deteriorarse en pacientes con estenosis de la arteria renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o productos que contienen aliskireno aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se recomienda el bloqueo dual del RAAS a través del uso combinado de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Clortalidona:

Insuficiencia hepática

La clortalidona debe ser utilizada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o con falla hepática progresiva, ya que las alteraciones menores de fluidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Edarbi CLD® en pacientes con función hepática deteriorada.

Insuficiencia renal

Clortalidona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que la clortalidona puede precipitar la azotemia. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, como se indica por el aumento de nitrógeno ureico en sangre, considere la posibilidad de detener o discontinuar el tratamiento con diuréticos.

Desequilibrios electrolíticos

La hipopotasemia se puede desarrollar con clortalidona. Edarbi CLD® atenúa la hipopotasemia asociada con la clortalidona. En pacientes con niveles normales de potasio al inicio de los estudios, 1.7% de los pacientes tratados con Edarbi CLD®, 0.9% de pacientes tratados con azilsartán medoxomilo y 13.4% de los pacientes tratados con clortalidona cambiaron a valores bajos de potasio (menos de 3.4 mmol/L).

Hiperuricemia

Puede presentarse hiperuricemia o gota en ciertos pacientes que reciban clortalidona.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo

Categoría D

Edarbi CLD® no debe ser administrado durante el embarazo.

Edarbi CLD® debe ser discontinuado una vez sea detectado embarazo en la paciente. Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal y muerte cuando son administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre.

Uso durante la lactancia

Se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o discontinuar la administración del medicamento tomando en cuenta la importancia del medicamento en la madre

Reacciones Secundarias y Adversas:

Mareo, hipotensión, diarrea, creatinina sérica elevada, fatiga, aumento de ácido úrico en sangre, incremento de urea en sangre, espasmos musculares, hiponatremia, náusea*, salpullido*, prurito*, angioedema*, síncope*, Pérdida del conocimiento*.

*Reportes post-comercialización.

Mecanismo de Acción

Los ingredientes activos de Edarbi CLD® actúan sobre dos mecanismos separados que participan en la regulación de la presión arterial.

Azilsartán medoxomilo

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I mediante una reacción catalizada por enzimas convertidoras de la angiotensina (ECA, cinasa II). La angiotensina II es el principal agente vasopresor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal del sodio. Azilsartán medoxomilo es un profármaco de administración oral que se convierte rápidamente por esterases en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción de la fracción activa, azilsartán.

Clortalidona

La clortalidona produce diuresis con aumento de la excreción de sodio y cloruros. El sitio de acción parece ser el túbulo renal distal (parte enrevesada cercana), la inhibición de la reabsorción de NaCl (por antagonizar el cotransportador Na⁺-Cl) y promoverla reabsorción de Ca⁺⁺ (por un mecanismo desconocido). La entrega mejorada de Na⁺ y agua al túbulo colector cortical y/o la velocidad de flujo aumentado conduce a un aumento de la secreción y eliminación de K⁺ y H⁺.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de Edarbi CLD®, las concentraciones máximas en plasma de azilsartán y clortalidona se alcanzan 3 horas y 1 hora después, respectivamente. La tasa C_{máx} y T_{máx} y la absorción (ABC) de azilsartán son similares cuando se administra solo o con clortalidona. La absorción (ABC) de la clortalidona es similar cuando se administra sola o con azilsartán; no obstante, la C_{máx} de la clortalidona de Edarbi CLD® fue 45-47% mayor.

No hay un efecto clínico importante de los alimentos en la biodisponibilidad de Edarbi CLD®.

Distribución

Clortalidona: En sangre total, la clortalidona se une predominantemente a la anhidrasa carbónica eritrocitaria. En el plasma, aproximadamente 75% de la clortalidona se une a las proteínas plasmáticas, y 58% del fármaco se une a la albúmina. La clortalidona atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Cuando las madres fueron tratadas antes y después del nacimiento con 50 mg al día clortalidona, los niveles de clortalidona en toda la sangre del feto eran alrededor del 15% de los que se encuentran en la sangre materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y la leche materna son aproximadamente el 4% de las encontradas en la sangre materna.

Metabolismo y eliminación

Azilsartán medoxomilo: El azilsartán medoxomilo, cuando se administra solo o en combinación con clortalidona es eliminado del plasma con una vida media de eliminación de 11-13 horas

Clortalidona: La clortalidona cuando se administra sola o en combinación con el azilsartán medoxomilo es eliminada del plasma con una vida media de eliminación de 42-45 horas (Estudio 491CLD-103 y 491CLD-106). La vida media de eliminación inalterada después de la dosis siguiente. La mayoría de la cantidad absorbida de clortalidona se excreta por vía renal con un aclaramiento plasmático medio de 55-57 ml/min (Estudio 491CLD-103). Por el contrario, el metabolismo y la excreción a través del hígado y la bilis juegan un papel menor en la eliminación de la sustancia. Aproximadamente el 70% de clortalidona se excreta en la orina y las heces dentro de las 120 horas, principalmente en forma inalterada

Adicionalmente el interesado debe ajustarse a la información del registro en el sentido de que el producto de la referencia está indicado para hipertensión moderada o grave, en adultos.

El interesado debe ajustar el inserto a la información anterior.

3.1.9.2. SAPHRIS® TABLETAS SUBLINGUALES 10 mg

Expediente : 20021216
 Radicado : 2015113799 / 2016061317
 Fecha : 19/04/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : Catalent UK Swindon Zydis Limited

Composición: Cada Tableta sublingual contiene Asenapina maleato 14,06mg equivalente a asenapina 10mg

Forma farmacéutica: Tableta sublingual.

Indicaciones: Esquizofrenia: saphris está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos. Desorden bipolar: monoterapia: saphris está indicado para el tratamiento agudo de episodios maníacos o episodios mixtos asociados a la enfermedad bipolar i en adultos. Terapia adyuvante: saphris está indicado como terapia adyuvante con litio o valproato para el tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con la enfermedad bipolar i en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones especiales para la utilización:

Para mayores con psicosis relacionada con demencia. Síndrome neuroléptico maligno (SNM). Convulsiones. La probabilidad de un intento de suicidio. Hipotensión ortostática.

Disquinesia tardía. Hiperprolactinemia. Intervalo QT. Hiperglicemia y diabetes mellitus.

Disfagia. Regulación de la temperatura corporal. Pacientes con alteración hepática severa. Reacciones de hipersensibilidad tipo i que incluyen anafilaxia y angioedema. En muchos casos estas reacciones se producen después de la primera dosis. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxis, angioedema, hipotensión, taquicardia, hinchazón de la lengua, disnea, sibilancias y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser educados para reconocer los signos y síntomas de una reacción alérgica grave y aconsejada para que se pongan en contacto de inmediato con un profesional médico si experimentan alguno de esos síntomas mientras toman asenapina maleato.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001351, emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.1.9.6., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación:
- Inserto versión 07-2015
- Información para prescribir versión 07-2015.

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

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.1.9.3. SIMPONI® SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg

Expediente : 20018951
 Radicado : 2015114352 / 2016001878
 Fecha : 04/04/2016
 Interesado : Janssen Cilag S.A.
 Fabricante : Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

Composición: Cada jeringa contiene Golimumab 50mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Artritis reumatoide (AR):

Simpsoni®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el mtx, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis psoriásica (APS):

Simpsoni®, en combinación con mtx, está indicado para el tratamiento de artritis psoriasisica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Espondilitis anquilosante (EA):

Simpsoni® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Colitis ulcerativa:

Tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso de simponi en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001878 generado por concepto

emitido en el Acta No. 23 de 2015, numeral 3.1.9.5., en el sentido de allegar los estudios a largo plazo que permiten establecer la eficacia y seguridad del producto en el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA), para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos.

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones
- La información para prescribir versión Mayo de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2015, numeral 3.1.9.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes punto para el producto de la referencia:

- Nuevas dosificación.
- Nuevas indicaciones.

-Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide (AR): Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. inhibición de la progresión del daño estructural.

Artritis psoriásica (APS): Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. inhibición de la progresión del daño estructural.

Espondilitis anquilosante (EA): Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA): Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica y severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada

y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

Colitis ulcerativa: Tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional

-Nuevas dosificación:

Artritis reumatoide:

Inyección subcutánea

50 mg de Simponi® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Artritis psoriásica/espondilitis anquilosante:

50 mg de Simponi® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondiloartritis axial no radiográfica:

50 mg de Simponi administrado como una inyección subcutánea una vez al mes, en la misma fecha cada mes.

Colitis Ulcerativa:

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2 y después de eso 50 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg.

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2, luego 100 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser reducidas de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Adicionalmente el interesado debe ajustar la información para prescribir a la información aprobada.

3.1.9.4. COSENTYX®

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente :20082591
Radicado :2015137444
Fecha :22/04/2016
Interesado :Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa pre llenada contiene 150mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución para Inyección en PFS

Indicaciones: Para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces

graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003575, emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.9.7 y Acta 03 de 2016 numeral 3.1.9.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de la dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto del Documento de referencia, N/A, de 27 de Febrero de 2015.
- Declaración Sucinta, Documento de referencia, N/A, de 27 de Febrero de 2015.

Nueva dosificación:

Psoriasis

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento)

Nueva indicación:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis Anquilosante Activa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.9.3 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Dosificación

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

- Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.
- Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis Anquilosante Activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Dosificación:

Psoriasis

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento).

Adicionalmente se recomienda negar el inserto (Prospecto internacional) y la Declaración sucinta por cuanto debe ajustar las indicaciones y la dosificación a la información recomendada.

3.1.9.5. COSENTYX®

Expediente :20082591
Radicado :2015137436
Fecha : 22/04/2016
Interesado :Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa pre llenada contiene Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución para Inyección en PFS

Indicaciones: Para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una

respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003648, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de la dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto, Documento de Referencia, N/A, Fecha 27 de febrero de 2015.
- Declaración Sucinta, Documento de Referencia, N/A, Fecha 27 de febrero de 2015.

Nueva dosificación:

Psoriasis

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg

Artritis Psoriatica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento).

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante entre moderada y severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Nueva indicación:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Cosentyx puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.9.4 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Dosificación**

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

- Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.
- Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés)
- **Dosificación:**

Psoriasis:

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis Psoriatica:

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento).

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante entre moderada y severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra

inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Adicionalmente la Sala recomienda negar el inserto (Prospecto internacional) y la Declaración sucinta por cuanto el interesado debe ajustar las indicaciones y la dosificación a la información recomendada.

3.1.9.6. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
Radicado : 2015163974
Fecha : 09/12/2015
Interesado : AbbVie S.A.S
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 40 mg de adalimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Psoriasis en placa:

Adultos: tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Artritis relacionada con entesitis

Humira está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Advertencias y precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria

Adicionales información para pacientes

Los bloqueadores tnfa puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.

Los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnfa.

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de tnfa.

Adicionales de información para profesionales de la salud

Los pacientes tratados con bloqueadores de tnfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

El riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del tnfa.

Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores tnfa se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

Antes de iniciar los bloqueadores de tnfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores tnfa.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnfa.

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

- Modificación de la dosificación
- Modificación de las advertencias y precauciones
- Inserto versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015
- Información para prescribir versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015

Nueva dosificación

Dosificación y administración

1. Adultos

2. Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

3. La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

4.

5. Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de Humira recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular												
Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)											
100	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70

800	0.2	0.3	0.3	0.3									
900	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Antes del diagnóstico con Etecris													
Altura (cm)		Peso corporal total (Kg)											
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Humira no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevas advertencias y precauciones

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo Humira, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Humira fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Del número total de individuos en los estudios clínicos con Humira, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores.

Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

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 advertencias y precauciones**
-Nueva Dosificación y administración
-Inserto versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015
-Información para prescribir versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

1. **Adultos**
2. **Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).**
3. **La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.**

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse

solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

4.

5. Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de Humira recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas

Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)

40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular													
Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis													
Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después

(Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- ☐ Para enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas.
- ☐ Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- ☐ Para enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- ☐ Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada. Humira no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevas advertencias y precauciones:

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo Humira, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Humira fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Del número total de individuos en los estudios clínicos con Humira, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores.

Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

Expediente : 19944665
 Radicado : 2014142585
 Fecha : 31/10/2014
 Fecha CRC : 18/04/2016
 Interesado : Procaps S.A

Principio activo: Cada tableta recubierta contiene 850 mg de metformina clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

1. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea.
2. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista.
3. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
4. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo ii que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.

Contraindicaciones y advertencias (del registro): Hipersensibilidad al medicamento. Grave desestabilización de la diabetes, ya sea con pre-coma o cetoacidosis. No está indicado en el tratamiento del coma diabético ni de la diabetes juvenil. Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL / min). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados. Enfermedad que pueda causar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, insuficiencia respiratoria). Alcoholismo crónico, agudo o consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Cirugía mayor electiva. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática y/o cardiovascular. Anorexia, náusea y diarrea.

El grupo de registro sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre los perfiles de disolución allegados mediante radicado No 2015089946 del 14/07/2015.

Así mismo se solicita conceptuar sobre los perfiles de disolución allegados mediante radicado No. 2016024555 del 26/02/2016 en respuesta al concepto emitido mediante Acta 21 de 2015 numeral 3.2.5.

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

3.2.2. LIPOGRAS® 60 mg CAPSULA CON CONTENIDO LIQUIDO

Expediente : 20075572
Radicado : 2014041109
Fecha : 13/04/2016
Fecha CRC : 18/04/2016
Interesado : Novamed

Principio activo: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 60 mg de Orlistat

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones (del registro): Tratamiento a largo plazo, junto con una dieta hipocalórica moderada, de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad como aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento antidiabético.

Contraindicaciones y advertencias (del registro): Pacientes con síndrome de mala absorción crónica, así como los que presentan hipersensibilidad conocida al Orlistat o a cualquiera de los componentes de la capsula. Embarazo, colestasis.

Advertencias: Raramente se ha presentado casos de compromiso hepático severo. Contacte a su médico en caso de presentar sensación de picazón, ojo y/o piel amarilla, orina oscura, pérdida de apetito o deposiciones de color claro.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluar los perfiles de disolución.

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

3.2.3. PLENICA® 300 mg

Expediente : 20107937
Radicado : 2016046711
Fecha : 12/04/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A..I.C.F.

Composición: Cada cápsula contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pregabalina está indicada para el tratamiento de dolor neuropático en adultos. Pregabalina está indicada como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con ó sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo del síndrome de fibromialgia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio de Bioequivalencia de Pregabalina fabricado por Roemmers S.A.I.C.F. cápsula 300 mg con respecto al producto de referencia Lyrica® cápsula 300mg producido por Pfizer, ciego simple, cruzado de dos fases, dos secuencias, aleatorizado, unidosis, en voluntarios sanos en ayuno. Lo anterior con el fin de realizar la solicitud de registro sanitario del producto Plenica® Cápsulas 300 mg.

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

**3.2.4. LEFLUNEX 10mg
LEFLUNEX 20mg
LEFLUNEX 100mg**

Expediente : 20107854
Radicado : 2016045539
Fecha : 08/04/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Leflunomida.
Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida
Cada tableta contiene 100mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante), lactancia y menores de 18 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia de los Productos Leflunex 10mg, 20mg y 100mg, los cuales demuestran la Bioequivalencia con el producto de Referencia Arava* de Aventis.

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

3.2.5. LEVETIRACETAM

Expediente : 20108203
Radicado : 2016050561
Fecha : 18/04/2016
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes. Niños menores de 4 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio farmacocinético de Levetiracetam 1000 mg tabletas recubiertas liberación inmediata.

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

3.2.6. PROPRANOLOL CLORHIDRATO 40 mg TABLETAS
PROPRANOLOL CLORHIDRATO 80 mg TABLETAS

Expediente : 19963704
Radicado : 2016039408
Fecha : 29/03/2016
Interesado : Genfar S.A
Fabricante : Genfar S.A

Composición: Cada tableta contiene 40mg de Propranolol Clorhidrato. C.S. Cada tableta contiene 80mg de Propranolol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensor, profilaxis de la migraña. Coadyuvante en la profilaxis para disminuir la morbilidad post infarto del miocardio.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabolica, bradicardia sinusal o bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

Contiene tartrazina que puede producir reacciones alergicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafilactico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el Estudio de Bioequivalencia del medicamento Propranolol 80mg y perfiles de disolución para Propranolol 40mg.

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

3.2.7. DEXOGAST

Expediente : 20107487
Radicado : 2016040799
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 60mg de Dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Curación y mejoría sintomática de la Esofagitis Erosiva (EE) de todos los grados.

Mantenimiento de la Esofagitis Erosiva curada y/o cicatrizada.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) sintomático no erosivo

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo y/o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de equivalencia in vitro, en el cual se comparó el perfil de disolución durante la etapa ácida en HCl 0.1 N y en medio buffer pH 7.0, según FDA, del producto Dexogast Tabletas recubiertas de liberación retardada, que contiene Dexlansoprazol 60 mg de liberación retardada, contra el productor innovador o referencia en el mercado, Dexilant cápsulas, equivalentes a 60 mg de Dexlansoprazol de liberación retardada

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

3.2.8. LETROZOL DENK 2,5 mg

Expediente : 20096333
 Radicado : 2016053142
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : Arias Fajardo Abogados Ltda.
 Fabricante : Douglas Pharmaceuticals Fiji Ltd y Douglas Manufacturing Ltd

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: (Tomadas del innovador)

Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales. Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado. Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas

con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.

Contraindicaciones: (Tomadas del innovador):

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

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

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

3.2.9. EVEROLIMUS

Expediente : 20108478
 Radicado : 2016053488
 Fecha : 22/04/2016
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : BDR Pharmaceuticals International Pvt. Ltd

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Everolimus

Cada tableta contiene 10mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con carcinomas de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamientos con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa (ET). Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (NET por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a otros derivados de la rapamina o a cualquiera de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia de Everolimus 10 mg en comparación con Afinitor 10mg y perfiles de disolución de Everolimus 5mg previo a la solicitud de registro sanitario.

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

3.2.10. KEPERTAN

Expediente : 20025588
 Radicado : 2016047684
 Fecha : 13/04/2016
 Interesado : A-H Robins S.A.S
 Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en paciente epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticada.
- Como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad.
- En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.
- El tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos

suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia (in vitro), perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

3.2.11. FRAMEBIN

Expediente : 20100205
 Radicado : 2015134300 / 2016052046
 Fecha : 20/04/2016
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición:

Cada cápsula contiene 1mg de Tacrolimus
 Cada cápsula contiene 5mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de hígado o riñón. Se recomienda que se utilice de manera concomitante con corticoesteroides.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad al tacrolimus

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016002769, emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia entre Framebin 1mg, 5mg y Prograf 5mg cápsulas.

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

3.2.12. ERLOTINIB

Expediente : 20107770
 Radicado : 2016044595
 Fecha : 07/04/2016
 Interesado : Corealis Pharma, Canada for Pharmascience INC.,
 Fabricante : Willow Pharma S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 163.92 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Erlotinib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas (CPCNP) después del fracaso de, al menos, un régimen de quimioterapia previo y cuyo estado de expresión de EGFR es positivo o desconocido. También está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable después de 4 ciclos de quimioterapia de primera línea estándar basada en platino y como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado (estadio III b, no susceptible de tratamiento curativo) o metastásica (etapa IV) con activación de las mutaciones de EGFR. Erlotinib debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de salud calificado con experiencia en el tratamiento y manejo de pacientes con cáncer

Contraindicaciones: Erlotinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a erlotinib o a cualquiera de los componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de biodisponibilidad y aprobación del inserto versión 1 del 8 de Diciembre de 2014 producto de la referencia.

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

3.2.13. TIROXIN 75 mcg TABLETAS

Expediente : 19953972

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



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Radicado : 2015157089
Fecha : 25/11/2015
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

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 75 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 75 mcg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11

3.2.14. TIROXIN 50 mcg TABLETAS

Expediente : 19960116
Radicado : 2015157849
Fecha : 26/11/2015
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.50mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, hipersensibilidad a los componentes. Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento y en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias: producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Se recomienda seguimiento clínico del paciente y determinar los niveles de t4 y TSH basal después de 6 semanas de iniciado el tratamiento. Administrar con precaución en hipertensión y en pacientes ancianos.

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 50 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 50 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.15. TIROXIN 100 mcg 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. Tirototoxicosis, 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 aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

Fecha : 18/03/2016
Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Fabricante : Laboratorios Expofarma S. A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 300mg de Lamivudina + 600mg de Abacavir como Sulfato.

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicaciones: Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Contraindicaciones: El medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, a la lamivudina o a cualquiera de los excipientes. Está contraindicado en los pacientes con deterioro hepático moderado y severo. Como medida de precaución, debe tenerse en cuenta el riesgo subyacente de la cardiopatía coronaria al prescribir la terapia antirretroviral, incluido abacavir y se debe tomar acción para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Advertencias:

- Reacción de hipersensibilidad
- Acidosis láctica
- Lipodistrofia
- Pancreatitis
- Terapia triple nucleosídica
- Enfermedad hepática
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reactivación inmune
- Osteonecrosis:
- Infecciones oportunistas:
- Transmisión de HIV
- Infarto de miocardio

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:

- Estudio farmacocinético.

- Inserto allegado mediante Radicado No. 2016036385, fecha de última revisión: 17/03/2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe anexar la siguiente información:

1. Allegar la validación de la metodología analítica completa, adjuntando los soportes cromatográficos (mínimo 20%) y los resultados primarios tabulados, ya que no se evidencia algunos resultados con sus soportes, por ejemplo, la selectividad del método y del sistema. Adicionalmente, aclarar por qué la validación incluye resultados de zidovudina.
2. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de la referencia.
3. Allegar las cartas de aprobación por parte de los comités de ética, de la versión del protocolo con el cual se desarrolló el estudio.
4. Aclarar por qué se usó un tamaño de lote menor a 100.000 unidades y menor al 10% del lote industrial.

3.2.18. PIROXICAM GEL

Expediente : 51779
 Radicado : 2016035340
 Fecha : 17/03/2016
 Interesado : Memphis Products S.A.
 Fabricante : Coaspharma S.A.S

Composición: Cada 100g de gel contiene 0.50g de Piroxicam.

Forma Farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor, secundario a traumatismos leves y moderados.

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 hepática severa.

- No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación, ni en niños menores de 12 años.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Aprobación de la información farmacéutica experimental y clínica (eficacia), para el producto de la referencia.

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

**3.2.19. IMATINIB 100 mg
IMATINIB 400 mg**

Expediente : 20107021
Radicado : 2016035326
Fecha : 17/03/2016
Interesado : Willow Pharma S.A.S.
Fabricante : Pharma Science Inc

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 119.500mg de Imatinib Mesylate, equivalente a 100mg de Imatinib

Cada tableta recubierta contiene 478mg de Imatinib Mesylate, equivalente a 400mg de Imatinib

Forma Farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Para que es utilizado este medicamento:

- El pms-IMATINIB es indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico nuevo de leucemia con cromosoma-positivo y mieloide crónico (CML) de Philadelphia en fase crónica.

- El pms-IMATINIB está también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia con mieloide crónico (CML) en crisis blástica, fase acelerada o en fase crónica (después de fallar con la terapia con Interferon-alpha).

La leucemia con mieloide crónico con cromosoma de Philadelphia positivo (Ph-positivo CML) es un cáncer de la sangre que hace que el cuerpo produzca demasiados glóbulos blancos (llamados células mieloides).

- El pms-IMATINIB está también indicado para uso como un simple agente para la inducción de terapia de fase en pacientes adultos con reciente diagnóstico del cromosoma positivo de Philadelphia con leucemia linfoblástica aguda (Ph+ALL)
- El pms-IMATINIB es también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con reincidencia o recaída del Ph+ALL como agente simple.

La leucemia aguda linfoblástica (ALL) es un cáncer de la sangre que hace que el cuerpo produzca cantidades anormales de glóbulos blancos (llamados "linfoblastos")

- El pms-IMATINIB es también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPD) asociados con plaquetas derivadas del factor receptor de los re-arreglos del gen de crecimiento (PDGFR).

Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPD) son un grupo de enfermedades de la sangre que producen cantidades anormales de glóbulos sanguíneos.

- El pms-IMATINIB es también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica de sub-tipos agresivos (ASM y SM-AHNMD1) sin la mutación del D816V c-Kit. Si el estatus de mutación del c-Kit en los pacientes con ASM o SM-AHNMD1 no se conoce o no está disponible, el tratamiento con pms-IMATINIB debe ser considerado si no hay respuesta satisfactoria a otras terapias.

1 ASM: Mastocitosis sistémica agresiva; SM-AHNMD: La mastocitosis sistémica con un asociado clonal hematológico sin desorden mastocelular.

Subtipos agresivos de mastocitosis sistémica (ASM) es un cáncer el cual hace que el cuerpo produzca demasiados glóbulos sanguíneos (llamados mastocitos)

- El pms-IMATINIB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico avanzado (HES) y/o leucemia eosinofílica crónica (CEL) con re-arreglo del FIP1L1-PDGFR α .

El síndrome hipereosinofílico (HES) y la leucemia eosinofílica crónica (CEL) son enfermedades de la sangre que hacen que el cuerpo produzca gran cantidad de glóbulos sanguíneos (llamados "eosinófilos")

- El pms-IMATINIB también es indicado para tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans metastásico (DFSP), de carácter reseccable y recurrente.

DFSP es un cáncer del tejido debajo de la piel en el cual algunas células comienzan a crecer sin control

Contraindicaciones: pms-IMATINIB (imatinib mesylate) is contraindicated in patients with hypersensitivity to imatinib or to any other component of pms-IMATINIB.

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

- Estudios de biodisponibilidad - Estudios farmacocinéticos-
- Inserto versión 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe anexar la siguiente información:

1. Aclarar por qué el estudio para la concentración de 400mg no se realizó en condiciones postprandiales.
2. Aclarar las razones por las cuales se excluyó de los análisis farmacocinéticos y estadísticos los resultados del voluntario 9.
3. Indicar cómo se calculó estadísticamente el tamaño muestral.

3.2.20. RISTABEN MET XR 50/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20068878
 Radicado : 2015113075
 Fecha : 2015/08/28
 Interesado : Merck Sharp & Dohme COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 1000 mg, Fosfato de sitagliptina equivalente a sitagliptina base 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPAR y (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR γ .

Contraindicaciones: (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) están contraindicados en pacientes con:

- Diabetes tipo I.
- Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica .1.5 mg/dl [hombres], .1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
- Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet XR.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin este.
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios comparativos allegados como respuesta al auto emitido dentro del trámite de adición del fabricante MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Las Piedras, Puerto Rico para la manufactura del producto en cuestión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el protocolo, la validación de la metodología analítica empleada y los números de lotes y fechas de fabricación de los mismos.

Adicionalmente, aclarar si los perfiles para los dos fabricantes fueron realizados en tiempos diferentes.

3.2.21. RISTABEN MET XR® 100/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20068881
 Radicado : 2015113082
 Fecha : 2015/08/28

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 1000 mg, fosfato de sitagliptina equivalente a sitagliptina base 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Ristaben Met XR® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina; Ristaben Met XR® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea; Ristaben Met XR® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppary (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista ppary; Ristaben Met XR® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones: (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) están contraindicados en pacientes con:

- Diabetes tipo I. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica .1.5 mg/dl [hombres], .1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
- Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Ristaben Met XR acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin este.
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios comparativos allegados como respuesta al auto emitido dentro del trámite de adición del fabricante MSD International GMBH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Las Piedras, Puerto Rico para la manufactura del producto en cuestión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el protocolo, la validación de la metodología analítica empleada y los números de lotes y fechas de fabricación de los mismos.

Adicionalmente, aclarar si los perfiles para los dos fabricantes fueron realizados en tiempos diferentes.

3.2.22. JANUMET XR 50/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20068049
Radicado : 2015113076
Fecha : 2015/08/28
Interesado : Merck Sharp & Dohme CORP.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 1000 mg, fosfato de sitagliptina equivalente a sitagliptina base 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Janumet® XR está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Janumet® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Janumet® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppary (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista ppary.

Janumet® XR está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones: Janumet XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) están contraindicados en pacientes con:

- Diabetes tipo I. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica =1,5 mg/dl [hombres], =1,4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet® XR.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios comparativos allegados como respuesta al auto emitido dentro del trámite de adición del fabricante MSD International GMBH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Las Piedras, Puerto Rico para la manufactura del producto en cuestión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el protocolo, la validación de la metodología analítica empleada y los números de lotes y fechas de fabricación de los mismos.

Adicionalmente, aclarar si los perfiles para los dos fabricantes fueron realizados en tiempos diferentes.

3.2.23. RISTABEN MET XR 50/500 mg TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA.

Expediente : 20068880
 Radicado : 2015113078
 Fecha : 2015/08/28
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 500 mg tableta recubierta de liberación prolongada, fosfato de sitagliptina equivalente a sitagliptina base 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptualizar acerca de los estudios comparativos allegados como respuesta al auto emitido dentro del trámite de adición del fabricante MSD International

GMBH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Las Piedras, Puerto Rico para la manufactura del producto en cuestión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el protocolo, la validación de la metodología analítica empleada y los números de lotes y fechas de fabricación de los mismos.

Adicionalmente, aclarar si los perfiles para los dos fabricantes fueron realizados en tiempos diferentes.

3.2.24. JANUMET XR 100/1000 mg

Expediente : 20068050
 Radicado : 2015113077
 Fecha : 2015/08/28
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 1000 mg, fosfato de sitagliptina equivalente a sitagliptina base 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Janumet® XR está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Janumet® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Janumet® XR está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppar (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPAR.

Janumet® XR está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones: Janumet XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada) están contraindicados en pacientes con:

- Diabetes Tipo I. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica =1,5 mg/dl [hombres], =1,4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
- Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet® XR.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios comparativos allegados como respuesta al auto emitido dentro del trámite de adición del fabricante MSD International GMBH (Puerto Rico Branch) LLC con domicilio en Las Piedras, Puerto Rico para la manufactura del producto en cuestión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el protocolo, la validación de la metodología analítica empleada y los números de lotes y fechas de fabricación de los mismos.

Adicionalmente, aclarar si los perfiles para los dos fabricantes fueron realizados en tiempos diferentes.

3.2.25. LEUZAN®

Expediente : 20105990
 Radicado : 2016022337
 Fecha : 23/02/2016
 Interesado : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F
 Fabricante : Laboratorios Expofarma S.A. S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 136 mg de tenofovir

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Tenofovir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más.

Tenofovir está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

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

- Estudios farmacocinéticos
- Inserto del 18/02/2016
- Información para prescribir del 18/02/2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

1. Aclarar por qué se usó un tamaño de lote inferior al recomendado (10% del lote industrial o 100 mil unidades).
2. Indicar por qué únicamente se realizó el estudio en condiciones postprandiales.
3. Aclarar la razón del cambio de excipientes del núcleo reportado posterior a la realización del estudio.
4. Debe allegar los datos primarios obtenidos en el ensayo de disolución comparativa entre las dos formulaciones, el protocolo del mismo y la validación de la metodología analítica usada en cada pH.
5. Allegar el certificado de análisis para el producto test y el de referencia

3.2.26. DABIGATRAN CÁPSULA

Expediente : 20103350
 Radicado : 2015166036 / 2016045552
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene dabigatran etexilato mesilato equivalente a dabigatran 150 mg

Cada cápsula contiene dabigatran etexilato mesilato equivalente a dabigatran 110 mg

Cada cápsula contiene dabigatran etexilato mesilato equivalente a dabigatran 75 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura.

Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones: (Del documento)

1. Hipersensibilidad conocida al Dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de la glicoproteína P, por ejemplo: ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
8. Combinación con otros anticoagulante incluyendo:

Heparina no fraccionada, excepto a dosis usadas para mantener un catéter arterial o venoso central abierto.

Heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y dalteparina

Derivados de heparina

Agentes antitrombóticos

Anticoagulantes orales como warfarina, excepto en circunstancias como el cambio de terapia desde o hacia Dabigatran Etxilato.

9. Pacientes con prótesis de válvula cardíaca que requiera anticoagulación debido al estado de la válvula misma

Advertencias: Insuficiencia hepática: Los pacientes con elevación de enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos controlados que investigan la prevención del TEV siguientes a la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y por lo tanto no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población.

Riesgo hemorrágico: El dabigatrán etexilato se debe utilizar con precaución en condiciones con un aumento del riesgo de hemorragia y en situaciones con el uso

concomitante de fármacos que afectan la hemostasia mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con dabigatrán etexilato. Una caída inexplicable en la hemoglobina y / o hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda de un sitio de la hemorragia.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica, que puede resultar en un aumento del riesgo de hemorragia.

El uso de ácido acetilsalicílico (ASA), clopidogrel o cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o aumento del reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede ser mayor en los pacientes tratados concomitantemente con la administración de inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina serotonina.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan los factores de riesgo.

La presencia de lesiones, condiciones, procedimientos y / o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor y requiere una evaluación beneficio -riesgo. Dabigatrán etexilato se debe dar solamente si los beneficios superan los riesgos de sangrado

Dabigatrán etexilato no requiere en general, una monitorización anticoagulante de rutina. Sin embargo, la medición de la anticoagulación relacionada con el dabigatran puede ser útil para evitar la excesiva exposición en presencia de factores de riesgo adicionales.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda deben discontinuar el dabigatrán etexilato.

No hay suficientes datos disponibles en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg.

Cuando se producen sangrados severos el tratamiento debe interrumpirse y se debe investigar la razón de la hemorragia

Los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia no deben administrarse concomitante o se deben administrar con precaución al usar dabigatrán etexilato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos, perfiles de

disolución y estudios de Bioequivalencia del producto Dabigatran Cápsulas versus el producto de referencia Pradaxa Cápsulas en las concentraciones por 150, 110 y 75mg.

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

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.3.1. **ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162 mg/0.9 mL** **ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 mg /10 mL** **ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 80 mg /4 mL**

Expediente : 20062328 / 20002627 / 20002629
 Radicado : 2016040124 / 2016040126 / 2016040127
 Fecha : 30/03/2016
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada jeringa prellena con 0.9mL contiene 162mg de Tocilizumab
 Cada jeringa prellena con 10mL contiene 200mg de Tocilizumab
 Cada jeringa prellena con 4mL contiene 80mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones: -infecciones: en pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. El tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan

predisponerlos a padecer infecciones. se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la AR, la AIJP o la AIJS moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes o padres/tutores de menores con AIJP o AIJS que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado.

-complicaciones de una diverticulitis: se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal.

-tuberculosis: como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la AR, la AIJS o la AIJP, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab.

-vacunas: no deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. No se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab. se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen AIJS o AIJP, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. El intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. En algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

-hepatopatía activa e insuficiencia hepática: el tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

-reactivación vírica: se ha descrito reactivación vírica (p. Ej.: virus de la hepatitis b) con tratamientos biológicos de la AR. En los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los

pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis. -trastornos desmielinizantes: los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab. -pruebas de laboratorio: *neutropenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un RAN $< 2 \times 10^9/l$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un RAN $< 0,5 \times 10^9/l$. La cifra de neutrófilos en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del RAN. En la AIJP y la AIJS, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *trombocitopenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. La reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario $< 100 \times 10^3/ml$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario $< 50 \times 10^3/ml$. La cifra de plaquetas en la AR debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario. En la AIJP y la AIJS, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *elevación de las transaminasas hepáticas: En los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. La frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. Ej.: MTX) en combinación con tocilizumab. Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas ALAT o ASAT elevadas > 1.5 veces el LSN. En los pacientes con valores de ALAT o ASAT > 5 veces el LSN no está recomendado el tratamiento. Las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en la AR a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 posología y forma de administración. En la AIJP y la AIJS, las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. *parámetros lipídicos: se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las LDL (lipoproteínas de baja densidad). Los parámetros lipídicos deben evaluarse en la AR, la AIJP y la AIJS a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales. -embarazo: no hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monas no

reveló ningún potencial dismorfogenético, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. No se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano. No debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica. -lactancia: no se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo IGG en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CDS 11.0 de Marzo de 2014
- Información para prescribir versión CDS 11.0 de Marzo de 2014

Nuevas indicaciones:

Artritis reumatoide (AR) [formulaciones I.V. y S.C.]

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Actemra® (tocilizumab) en pacientes con artritis reumatoide precoz, moderada o grave que no habían recibido anteriormente tratamiento con MTX o con un producto biológico.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) [solamente formulación I.V.]

Tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) [solamente formulación I.V.]

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda la ampliación de la indicación solicitada por el interesado: “Actemra® (tocilizumab) en pacientes con artritis reumatoide precoz, moderada o grave que no habían recibido anteriormente tratamiento con MTX o con un producto biológico” por cuanto en los estudios presentados se evidencia la mayor efectividad de la asociación con metrotexato, por lo que la Sala considera que es necesaria evidencia clínica adicional mas robusta que permita definir sin lugar a dudas la eficacia y seguridad del producto de la referencia en dicho uso, en consecuencia y con base en la documentación allegada debe mantenerse la indicación actual para monoterapia solo como alternativo en el “caso de intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.”

En caso de no contar con el soporte suficiente para la indicación solicitada debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas y retirar toda la información relacionada con dicha indicación.

3.3.2. HUMIRA®

Expediente : 19939766
Radicado : 2015130002
Fecha : 20/04/2016
Interesado : AbbVie S.A.S

Composición: Cada jeringa pre llenada contiene 40mg de adalimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de CROHN que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de CROHN moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de CROHN moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de CROHN.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira® puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de CROHN activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis:

Humira® está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Advertencias y precauciones:

Riesgo de infección por legionella y listeria. -adicionales información para pacientes -los bloqueadores TNFA puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen. -los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNFA. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFA. · adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de TNFA están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. - pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de TNFA y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFA. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CCDS 03321114; Noviembre/ 2014

- Información para prescribir versión CCDS 03321114; Noviembre/ 2014

Nueva dosificación:

Adicional al régimen de dosificación para las indicaciones ya aprobadas, se incluye información de dosificación para Hidradenitis supurativa.

Hidradenitis supurativa:

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Nuevas indicaciones:

Humira está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS

Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con

espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de CROHN que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de CROHN moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de CROHN moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de CROHN.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira® puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de CROHN activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis:

Humira® está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.9.1 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CCDS 03321114; Noviembre/ 2014
- Información para prescribir versión CCDS 03321114; Noviembre/ 2014
- Modificación de Dosificación e Indicaciones en el sentido de incluir adicional a lo previamente aprobado:

Dosificación:

Adicional al régimen de dosificación para las indicaciones ya aprobadas, se incluye información de dosificación para Hidradenitis supurativa:

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Indicaciones:

En Adultos:

Hidradenitis supurativa:

Humira está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

3.3.3. CONTRACTUBEX® GEL

Expediente : 19924352
Radicado : 2016050783
Fecha : 19/04/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:
Cada 100g de gel contiene:
10g de Extracto Cepae
5000UI de Heparina Sódica
1g de Alantoína

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento de las escaras hipertróficas y queloides ocasionadas por accidentes, quemaduras o intervenciones quirúrgicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los ingredientes activos extracto cepae, heparina sódica, o alantoína, al ácido sórbico o al metil-4-hidroxibenzoato (parabenos) o a cualquiera de los otros ingredientes.

Precauciones y advertencias: contractubex contiene metil-4-hidroxibenzoato, que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Contractubex contiene ácido sórbico, que puede producir reacciones cutáneas locales, por ejemplo dermatitis de contacto.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto Version08/12/2016
- Información para prescribir Version08/12/2016

Nuevas indicaciones:

Cicatrices hipertróficas, queloides, que limitan la movilidad y estéticamente desfigurantes, luego de operaciones, amputaciones, quemaduras y accidentes; contracturas como la de Dupuytren y contracturas tendinosas traumáticas, retracciones cicatrízales (cicatrices atróficas).

Contractubex se utiliza para tratar estos tipos de cicatrices, una vez que las lesiones hayan cicatrizado

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar evidencia clínica que sustente la ampliación de indicaciones.

En caso de no contar con el soporte suficiente para la indicación solicitada debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.3.4. ASEPTIDINA SOLUCIÓN GERMICIDA DE USO TÓPICO

Expediente : 33199
 Radicado : 2015041337
 Fecha : 07/04/2015
 Interesado : Proasepsis LTDA

Principio activo: Cada 100 ml de solución contiene 2.5 g de Clorhexidina Digluconato solución al 20% bp -

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones : Antiséptico de uso externo. Antiséptico.

Contraindicaciones y advertencias : Hipersensibilidad a los componentes evítese el contacto con ojos y mucosas. Produce manchas oscuras en contacto con textiles.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la ampliación de las indicaciones solicitadas por el usuario mediante radicado No. 201100801.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones por cuanto lo solicitado corresponde a un uso implícito en las indicaciones aprobadas.

**3.3.5. BENZAC AC GEL 2.5%
BENZAC AC GEL 5%
BENZAC AC GEL 10%**

Expediente : 40135 / 40133 / 40132
Radicado : 2016052772 / 2016052774 / 2016052775
Fecha : 21/04/2016
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100g contiene 2.5g de Peroxido de Benzoilo hidratado equivalente a Peroxido de Benzoilo Anhidro.

Cada 100g contiene 5g de Peroxido de Benzoilo hidratado equivalente a Peroxido de Benzoilo Anhidro.

Cada 100g contiene 10g de Peroxido de Benzoilo hidratado equivalente a Peroxido de Benzoilo Anhidro.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Evítese el contacto con los ojos y labios, si hay heridas debajo de la piel, puede dejar cicatrices permanentes. Puede decolorar el pelo y las telas de color.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 19-04-2016
- Información para prescribir versión 19-04-2016

Nueva dosificación:

Modo de uso: Iniciar con una aplicación al día y luego aumentar gradualmente a dos veces al día, si es necesario, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto.

Aplicar cada 2 ó 3 días según sea necesario, para asegurar la remisión de la enfermedad.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento del acné vulgaris leve o moderado.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Si hay heridas bajo la piel, puede dejar cicatrices permanentes.

Precauciones: Mantener a temperatura ambiente, protegido de la luz directa. Evitar el contacto con los ojos, párpados, labios y mucosas, si se llegara a producir un contacto accidental, se recomienda enjuagar con abundante agua. Si ocurre alguna irritación, discontinuar el uso del producto.

Advertencias: Puede producir un efecto irritante, sobre todo al comienzo del tratamiento, propio de todos los peróxidos, lo cual no es indicativo ni de intolerancia ni de alergia, mientras la irritación sea moderada. Sin embargo, Benzac® AC Gel es bien tolerado, debido a los copolímeros de acrilato/glicerina, exclusivos de esta presentación. Si los fenómenos de irritación se agravan o resultan molestos para el paciente, se aconseja espaciar las aplicaciones, utilizar concentraciones más débiles e incluso detener el tratamiento.

Para reducir al mínimo estos fenómenos de irritación: no aplicar en la piel, previamente irritada; utilizar un dermolimpiador muy suave (máximo dos veces al día); abstenerse de usar todo cosmético o cualquier producto perfumado o alcoholizado; no exponerse al sol al inicio del tratamiento, en caso de hacerlo, es necesario usar un filtro solar; en caso de aplicación accidental, retirar con abundante agua.

Puede decolorar el pelo y las telas de color.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas resultantes de los ensayos clínicos son todos trastornos cutáneos.

Son reversibles si se reduce la frecuencia del ratamiento o se interrumpe totalmente.

Para indicar la frecuencia de la incidencia de los efectos adversos, se utilizan las siguientes categorías:

Muy común (1/10)

Común (1/100 a <1/10)

Poco común (1/1.000 a <1/100)

Rara ($1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy rara ($<1/10.000$)

Desconocida (frecuencia no evaluada de acuerdo con los datos disponibles).

Se presentan en la siguiente tabla:

Trastornos de La piel y del Tejido sub- cutáneo	Muy común ($\geq 1/10$)	Piel seca Eritema Exfoliación de la piel (pelado) Sensación de ardor en piel
	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Prurito Dolor de la piel (dolor, punzada) Irritación de la piel (dermatitis irritante por contacto)
	Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Dermatitis alérgica de contacto

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han de la cara, fotosensibilización (frecuencia desconocida).

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Modo de uso: Iniciar con una aplicación al día y luego aumentar gradualmente a dos veces al día, si es necesario, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto.

Aplicar cada 2 ó 3 días según sea necesario, para asegurar la remisión de la enfermedad.

Indicaciones:

Tratamiento del acné vulgaris leve o moderado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Si hay heridas bajo la piel, puede dejar cicatrices permanentes.

Precauciones:

Evitar el contacto con los ojos, párpados, labios y mucosas, si se llegara a producir un contacto accidental, se recomienda enjuagar con abundante agua. Si ocurre alguna irritación, discontinuar el uso del producto.

Advertencias: Puede producir un efecto irritante, sobre todo al comienzo del tratamiento, propio de todos los peróxidos, lo cual no es indicativo ni de intolerancia ni de alergia, mientras la irritación sea moderada. Sin embargo, Benzac® AC Gel es bien tolerado, debido a los copolímeros de acrilato/glicerina, exclusivos de esta presentación. Si los fenómenos de irritación se agravan o resultan molestos para el paciente, se aconseja espaciar las aplicaciones, utilizar concentraciones más débiles e incluso detener el tratamiento.

Para reducir al mínimo estos fenómenos de irritación: no aplicar en la piel, previamente irritada; utilizar un dermolimpiador muy suave (máximo dos veces al día); abstenerse de usar todo cosmético o cualquier producto perfumado o alcoholizado; no exponerse al sol al inicio del tratamiento, en caso de hacerlo, es necesario usar un filtro solar; en caso de aplicación accidental, retirar con abundante agua.

Puede decolorar el pelo y las telas de color.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas resultantes de los ensayos clínicos son todos trastornos cutáneos.

Son reversibles si se reduce la frecuencia del ratamiento o se interrumpe totalmente.

Para indicar la frecuencia de la incidencia de los efectos adversos, se utilizan las siguientes categorías:

Muy común (1/10)

Común (1/100 a <1/10)

Poco común (1/1.000 a <1/100)

Rara (1/10.000 a <1/1.000)

Muy rara (<1/10.000)

Desconocida (frecuencia no evaluada de acuerdo con los datos disponibles).

Se presentan en la siguiente tabla:

Trastornos de La piel y del Tejido sub- cutáneo	Muy común ($\geq 1/10$)	Piel seca Eritema Exfoliación de la piel (pelado) Sensación de ardor en piel
	Común ($\geq 1/100$ a < 1/10)	Prurito Dolor de la piel (dolor, punzada) Irritación de la piel (dermatitis irritante por contacto)
	Poco común ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	Dermatitis alérgica de contacto

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han de la cara, fotosensibilización (frecuencia desconocida).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación conceptuada retirando lo relacionado con propiedades de Benzac.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1. PREMARIN CREMA VAGINAL

PREMARIN 0,3mg GRAGEAS

PREMARIN 0,625 mg GRAGEAS

Expediente : 229367 / 19908248 / 205809
 Radicado : 2016052043 / 2016052045 / 2016052048
 Fecha : 20/04/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada 100 g de Crema contienen Estrógenos conjugados 62,5mg

Cada Gragea contiene Estrógenos conjugados USP 0,3 mg

Cada Gragea contiene Estrógenos conjugados USP 0,625 mg

Forma farmacéutica:

Crema Vaginal

Tableta Cubierta (Gragea)

Indicaciones: Estrógeno-terapia de reemplazo.

Contraindicaciones: Embarazo o sospecha de embarazo, hemorragia uterina sin diagnóstico, cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo(excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica),neoplasia estrógeno dependiente sospechada (por ejemplo cáncer endometrial o hiper plasia endometrial), enfermedad tromboembolica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembolica confirmada(por ejemplo enfermedad cerebrovascular e infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar), disfunción o enfermedad hepática activa o crónica,trastornos trombofilicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina), hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias, para los productos de la referencia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico. Cáncer de mama confirmado, antecedente o sospecha del mismo. Neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial). Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes o tromboembolia venosa. Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Advertencias

Riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados a la terapia combinada de estrógenos-gestágeno. Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, cáncer endometrial, cáncer de mama invasivo, cáncer ovárico, demencia, enfermedad vesiculobiliar. Posibilidad de inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema.

Aplica solamente para Crema vaginal: Con la utilización de la crema vaginal de estrógenos conjugados se puede presentar absorción sistémica.

Precauciones

Retención de líquidos: Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia: Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestásica: Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la tensión arterial: En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE (terapia estrogénica), lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de otras condiciones: La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria, lupus eritematoso

sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

Hipocalcemia: Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo: La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de reemplazo de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio: La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Aplica solamente para Crema vaginal: Condones de látex: La crema vaginal de EC (Estrógenos conjugados) ha mostrado debilitar los condones de látex. Se debe tener en cuenta el potencial de la crema vaginal para debilitar y contribuir a la falla de los condones, diafragmas o cubiertas cervicales hechos de látex o caucho.

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

Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias; las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico. Cáncer de mama confirmado, antecedente o sospecha del mismo. Neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial). Enfermedad tromboembólica arterial activa o

antecedentes o tromboembolia venosa. Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.

Advertencias:

Riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados a la terapia combinada de estrógenos-gestágeno. Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, cáncer endometrial, cáncer de mama invasivo, cáncer ovárico, demencia, enfermedad vesiculobiliar. Posibilidad de inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema.

Aplica solamente para Crema vaginal: Con la utilización de la crema vaginal de estrógenos conjugados se puede presentar absorción sistémica.

Precauciones:

Retención de líquidos: Debido a que los estrógenos pueden causar cierto grado de retención de líquidos, a las mujeres con condiciones que puedan ser influenciadas por este factor, tales como disfunción cardíaca o renal, se les debe asegurar una observación cuidadosa cuando se les prescriben estrógenos.

Hipertrigliceridemia: Se debe tener precaución en mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, ya que se ha informado de casos poco frecuentes de grandes aumentos en los triglicéridos plasmáticos que producen pancreatitis, cuando se utiliza la terapia con estrógenos en este tipo de población.

Deterioro de la función hepática y antecedentes de ictericia colestásica: Se debe tener precaución en mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con la utilización de estrógenos en ocasiones anteriores o durante el embarazo, y si se presenta recurrencia debe discontinuarse el medicamento. Los estrógenos pueden ser metabolizados lentamente en pacientes con deterioro de la función hepática.

Aumento de la tensión arterial: En un número reducido de informes de casos, se ha reportado un aumento sustancial de la tensión arterial durante la TE (terapia estrogénica), lo cual se ha atribuido a reacciones idiosincráticas a los estrógenos. En un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo no se pudo observar este efecto generalizado de la TE sobre la tensión arterial.

Exacerbación de otras condiciones: La terapia de estrógenos puede causar exacerbación de asma, epilepsia, migraña con o sin aura, otosclerosis, porfiria,

lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe utilizarse con precaución en mujeres con estas condiciones.

Con la administración de terapia de estrógenos se puede exacerbar la endometriosis. Se han reportado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de histerectomía con terapia de estrógenos solos. Se debe considerar la adición de gestágeno en las mujeres que se conoce tienen endometriosis residual después de histerectomía.

Adminístrese con precaución en pacientes con falla cardíaca o renal, diabetes o enfermedad coronaria ya existente.

Hipocalcemia: Los estrógenos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad que predisponga a hipocalcemia severa.

Hipotiroidismo: La administración de estrógenos lleva al incremento en los niveles de globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG). Las pacientes que dependen de terapia de reemplazo de hormonas tiroideas, que están recibiendo estrógenos, pueden requerir aumento de la dosis de hormonas tiroideas. Estas mujeres deberán tener bajo control su función tiroidea con el fin de mantener un rango aceptable en sus niveles de hormonas tiroideas libres.

Controles de laboratorio: La administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: Estradiol, FSH).

Aplica solamente para Crema vaginal: Condones de látex: La crema vaginal de EC (Estrógenos conjugados) ha mostrado debilitar los condones de látex. Se debe tener en cuenta el potencial de la crema vaginal para debilitar y contribuir a la falla de los condones, diafragmas o cubiertas cervicales hechos de látex o caucho.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.4.2. ESPIRONOLACTONA TABLETAS 25mg

Expediente : 19973773
 Radicado : 2016043616
 Fecha : 06/04/2016
 Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada tableta contiene 25mg de espironolactona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipertensión esencial, como tratamiento de segunda línea en combinación con otros fármacos para pacientes que no responden adecuadamente a otros agentes

- Tratamiento pre-operatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (sola o en combinación con terapia estándar), incluyendo insuficiencia cardíaca severa (clase iii -iv de nyha) para incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización cuando es usado en combinación con la terapia estándar.
- Condiciones en las cuales puede estar presente el hiperaldosteronismo secundario, incluyendo cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis, síndrome nefrótico y otras condiciones edematosas (solo o en combinación con terapia estándar).
- Hipokalemia/ hipomagnesemia inducida por diuréticos como tratamiento adyuvante.
- Establecimiento de un diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- Coadyuvante en el manejo de hirsutismo.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la espironolactona, hipercalcemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hipercalcemia o con el uso concomitante de eplerenona.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a la espironolactona, hipercalcemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hipercalcemia o con el uso concomitante de eplerenona. Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante.

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:

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la espironolactona, hiperpotasemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hiperpotasemia o con el uso concomitante de eplerenona. Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante con aumento del riesgo de muerte súbita.

Además la Sala considera que en reacciones adversas debe incluir el pénfigo bulloso en el apartado de piel y mucosas, de acuerdo con reportes de agencias internacionales.

Adicionalmente la Sala considera que debe llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan como principio activo espironolactona con el fin de que ajuste sus Contraindicaciones y advertencias en el sentido de incluir que el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante con aumento del riesgo de muerte súbita.

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda llamar a Revisión de oficio a todos los productos que contengan como principio activo espironolactona con el fin de que ajusten sus contraindicaciones y advertencias lo aquí conceptuado.

3.4.3. ESPIRONOLACTONA TABLETA RECUBIERTA 100 mg

Expediente : 19942429
 Radicado : 2016043615
 Fecha : 14/04/2016
 Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de espironolactona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: ·Hipertensión esencial, como tratamiento de segunda línea en combinación con otros fármacos para pacientes que no responden adecuadamente a otros agentes.

- Tratamiento pre-operatorio a corto plazo de pacientes con hiperaldosteronismo primario.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (sola o en combinación con terapia estándar), incluyendo insuficiencia cardíaca severa (clase III -IV de NYHA) para incrementar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización cuando es usado en combinación con la terapia estándar.
- Condiciones en las cuales puede estar presente el hiperaldosteronismo secundario, incluyendo cirrosis hepática acompañada de edema y/o ascitis, síndrome nefrótico y otras condiciones edematosas (solo o en combinación con terapia estándar).
- Hipokalemia/ hipomagnesemia inducida por diuréticos como tratamiento adyuvante.
- Establecimiento de un diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- Coadyuvante en el manejo de hirsutismo.
-

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la espironolactona, hipercalemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hipercalemia o con el uso concomitante de eplerenona.

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 advertencias

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a la espironolactona, hipercalemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hipercalemia o con el uso concomitante de eplerenona. Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante.

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:

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la espironolactona, hiperpotasemia severa. La espironolactona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función renal, anuria, enfermedad de Addison u otras condiciones asociadas con hiperpotasemia o con el uso concomitante de eplerenona. Además de otros medicamentos que causan hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante con aumento del riesgo de muerte súbita.

Además la Sala considera que en reacciones adversas debe incluir el pénfigo bulloso en el apartado de piel y mucosas, de acuerdo con reportes de agencias internacionales.

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda llamar a Revisión de oficio a todos los productos que contengan como principio activo espironolactona con el fin de que ajusten sus contraindicaciones y advertencias lo aquí conceptuado.

3.4.4. PLAVIX® 300 mg

Expediente : 19996415
Radicado : 2016045625
Fecha : 08/04/2016
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 300mg de clopidogrel base equivalente a 391,5 mg sulfatoácido de clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: : Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angína inestable/infarto de miocardio de onda no - q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Prevención en eventos aterotromboticos y tromboembolicos en pacientes con fibrilacion auricular: en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina k (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la

prevención de eventos aterotromboticos y tromboembolicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación de la ampliación de las contraindicaciones para el producto de la referencia:

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.
- Lactancia (Léase “Lactancia”).
- Insuficiencia hepática grave.

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

Modificación de Contraindicaciones las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.**
- **Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.**
- **Lactancia (Léase “Lactancia”).**
- **Insuficiencia hepática grave.**

**3.4.5. TRIPLEXOR 5 mg/1,25mg/5mg
 TRIPLEXOR 5mg/1.25mg/10mg
 TRIPLEXOR 2.5mg/0.625mg/5mg
 TRIPLEXOR 10mg/2.5mg/5mg
 TRIPLEXOR 10mg/2,5mg/10mg**

Expediente : 20082415 / 20082410 / 20056572 / 20082413 / 20082416
 Radicado : 2016047163 / 2016047166 / 2016047169 / 2016047172 / 2016047175
 Fecha : 12/04/2016
 Interesado : Mutter & Asociados S.A.S.

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5mg de perindopril arginina + 1.25mg de Indapamida + 5mg de Amlodipino Base

Cada comprimido recubierto con película contiene 5mg de perindopril arginina + 1.25mg de Indapamida + 10mg de Amlodipino Base

Cada comprimido recubierto con película contiene 2.5mg de perindopril arginina + 0.625mg de Indapamida + 5mg de Amlodipino Base

Cada comprimido recubierto con película contiene 10mg de perindopril arginina + 2.5mg de Indapamida + 5mg de Amlodipino Base

Cada comprimido recubierto con película contiene 10mg de perindopril arginina + 2.5mg de Indapamida + 10mg de Amlodipino Base

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Triplexor® está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión idiopática en pacientes ya controlados con la asociación de perindopril/indapamida y amlodipino, administrados en la misma dosis.

Contraindicaciones:

perindopril / indapamida

- pacientes dializados.
- pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y no tratada.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).
- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min) si se administran dosis de triplexor® que contengan 10 mg/2,5 mg de la asociación perindopril/indapamida (es decir, triplexor® 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg).

Perindopril:

- Hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina)
- Antecedentes de angioedema (edema de quincke) relacionados con un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- Angioedema hereditario/idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo indapamida:
- Hipersensibilidad a la indapamida o a cualquier otra sulfamida
- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia hepática grave - hipopotasemia
- Como norma general, no se recomienda la asociación de este medicamento con fármacos no antiarrítmicos que produzcan taquicardia helicoidal (torsades de pointes)
- Lactancia

Amlodipino: hipersensibilidad al amlodipino o a los derivados dihidropiridínicos,

- Hipotensión grave,
- Choque, incluido el choque cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. Ej., estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica después de un infarto agudo de miocardio. Triplexor®:
- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes. asociación con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus y/o insuficiencia renal moderada o severa toda contraindicación a cualquiera de los componentes se aplicará también a la asociación fija de triplexor®.

Precauciones y advertencias: todas las advertencias relacionadas con cada uno de los componentes, que se indican a continuación, regirán también para la asociación fija de triplexor®.

Advertencias especiales: litio: perindopril/indapamida: no suele recomendarse la combinación de litio con la asociación de perindopril/indapamida. Neutropenia/agranulocitosis perindopril se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. El perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda un seguimiento periódico de la fórmula leucocitaria y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. Ej., dolor de garganta, fiebre). Hipersensibilidad/angioedema perindopril se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y se debe establecer un seguimiento adecuado para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas. El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables. Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con

IECA en comparación con pacientes de raza no negra. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA. Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa c-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo tac abdominal, ecografía o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECA que presenten dolor abdominal. Reacciones anafilácticas durante desensibilización. Perindopril se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaron reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital mientras recibían IECA durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECA se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECA y desensibilización. Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL. Perindopril raramente se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis. Pacientes hemodializados perindopril se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. Ej., an 69®) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase. Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio. Perindopril la combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, no está generalmente recomendada. embarazo perindopril no debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECA, a menos que la continuación del tratamiento con IECA se considere indispensable. Las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con IECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo. Encefalopatía hepática indapamida: en caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético. Fotosensibilidad indapamida se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados. Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial uva.

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

- Modificación de advertencias y precauciones especiales de empleo.
- Inserto versión febrero 2015.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de uso:

Todas las advertencias relacionadas con cada componente, listadas debajo, deben aplicarse también a la asociación fija de Triplexor.

Advertencias especiales

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

- Inserto versión febrero 2015.
- Modificación de Advertencias y precauciones especiales de empleo las cuales en adelante figurarán:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Todas las advertencias relacionadas con cada componente, listadas debajo, deben aplicarse también a la asociación fija de Triplexor.

Advertencias especiales

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

3.4.6. REVOLADE® Tabletas 25mg REVOLADE® Tabletas 50mg

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 2016044720 / 2016044822
Fecha : 07/04/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag.

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de revolade® para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: la administración de revolade puede ocasionar anormalidades hepatobiliares de laboratorio. En estudios clínicos en ITP crónica realizados con revolade®, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta (véase reacciones adversas).

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los pacientes tratados con revolade® y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con revolade® y placebo respectivamente. La administración de revolade® en combinación con terapia con peg-interferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total = 1.5 x ULN en 76 % y 50 % en los grupos con revolade® y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con revolade®, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anormalidades, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anomalía(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspenda la administración de revolade® si se producen incrementos en las concentraciones de ALT (³ 3x el límite superior del valor normal [ULN]) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas = 3 x la basal antes del

tratamiento y: sean progresivos, o sean persistentes durante = 4 semanas, o, estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática.

Tenga precaución al administrar revolade® a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP crónica utilice una dosis inicial más baja de Revolade® cuando lo administre revolade® a pacientes con cirrosis hepática (insuficiencia hepática).

Descompensación hepática (uso con interferón): los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV donde revolade® fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Pacientes con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dl) o valor basal = 10 del modelo para enfermedad hepática en estadio final (end-stage liver disease - meld por sus siglas en inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de discontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es discontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas / tromboembólicas: los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas / tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con revolade®, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales. Debe tenerse precaución cuando se administre revolade® a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., factor v de leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la discontinuación de revolade® si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los eventos tromboembólicos (TEE por sus siglas en ingles) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prind (prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible).

No debe usarse revolade® en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación = 5 de la escala child-pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado,

se debe tener precaución cuando se administre revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con revolade® experimentaron TEE (3 %) y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEES. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de pacientes tratados con revolade® versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y el evento de TEE. La mayoría de los TEES se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en pacientes trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en pacientes tratados con 75 mg de revolade® una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron revolade® eltrombopag experimentaron eventos tromboembólicos (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron eventos tromboembólicos (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con revolade® eltrombopag con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de revolade eltrombopag, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 μ L.

Revolade® no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de revolade®: después de suspender el tratamiento con revolade®, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con revolade®.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO), incluyendo revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con revolade®, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anomalías en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de revolade®, realice un hemograma completo (CBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan

células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anomalías morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con revolade® y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del tpo?r son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los pacientes tratados con placebo y revolade®. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de revolade con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: se observaron cataratas en estudios toxicológicos de revolade® realizados en roedores. Se desconoce la pertinencia clínica de este hallazgo. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de revolade® y 5 % del grupo placebo.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.
- Información para prescribir referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times \text{LSN}$, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo
- Persiste durante al menos cuatro semanas,
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa,
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes

trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del

tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica ($n = 288$, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{L}$.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI ($n = 493$) o infección por el HCV ($n = 1439$) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón ($n = 1439$), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

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 referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.**
- **Información para prescribir referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016.**
- **Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0800-e s con fecha de distribución el 30 de Marzo de 2016**
- **Modificación de Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

Precauciones y advertencias:

No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Hepatotoxicidad: la administración de eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV se notificaron valores de ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en

el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de $ALT \geq 3 \times LSN$ en pacientes con función hepática normal o $\geq 3 \times$ valor inicial (o $>5 \times LSN$, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

- Progresivo
- Persiste durante al menos cuatro semanas,
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa,
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con PTI y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el HCV y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/l) o una puntuación inicial ≥ 10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido), la

administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas $> 200.000/\mu\text{l}$.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del TPOr puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los SMD. En los ensayos clínicos en adultos con PTI (n = 493) o infección por el HCV (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de SMD, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el HCV que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

3.4.7. DOLEX NIÑOS GOTAS (SOLUCIÓN)

Expediente : 19933740
Radicado : 2016044516
Fecha : 07/04/2016
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: consulte a su médico si los síntomas persisten o empeoran o si presentan nuevos

síntomas como edema o enrojecimiento. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de iniciar el tratamiento. El metil - propil - parahidrobenzoatos (metil parabeno y propil parabeno) pueden causar reacciones alérgicas posiblemente retardadas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación precauciones y advertencias.
- Modificación de grupo etario
- Información para prescribir versión 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0
- Información para el consumidor (Textos para incluir en los empaques o para generar inserto) 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0
- Información adicional para el consumidor. 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0

Nuevo grupo etario: Niños de un mes en adelante

Nuevas precauciones y advertencias (Información para prescribir)

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Nuevas precauciones y advertencias (Textos para incluir en el empaque o para generar Inserto – Información dirigida al Consumidor)

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho Acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro, prescrito o no, que contenga Acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si tiene problemas en hígado o riñón.

-Está bajo de peso o desnutrido.

-Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de Acetaminofén que se tome).

-Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere ser estudiado con el alcance No. 2016078892 de 14/06/2016.

**3.4.8. VOLTAREN® TABLETAS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA 100 mg
VOLTAREN® 75 SR.GRAGEAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
VOLTAREN® 50 mg**

Expediente : 227370 / 227366 / 227368

Radicado : 2016050531 / 2016050533 / 2016050534

Fecha : 18/04/2016

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada gragea de liberación prolongada contiene 100mg de diclofenaco sódico.

Cada gragea de liberación prolongada contiene 75mg de diclofenaco sódico.

Cada tableta recubierta contiene 50mg de diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica:

- Gragea de liberación prolongada
- Gragea de liberación prolongada
- Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de:

- Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artrosis y espondiloartritis, síndromes dolorosos de la columna vertebral, reumatismo no articular.
- Crisis aguda de gota.
- Dolor, inflamación e hinchazón postraumáticos y postoperatorios, p.ej. después de una intervención quirúrgica odontológica u ortopédica.
- Afecciones ginecológicas dolorosas o inflamatorias, por ejemplo dismenorrea idiopática o anexitis.
- Como tratamiento complementario de infecciones otorrinolaringológicas inflamatorias dolorosas y graves, por ejemplo, faringoamigdalitis u otitis. De conformidad con los principios terapéuticos generales, la enfermedad subyacente se debe tratar con una terapia básica. La fiebre por sí sola no constituye una indicación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia o perforación gástrica o intestinal.
- Último trimestre del embarazo.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca grave
- Como otros antiinflamatorios no esteroides (aine), voltaren® también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros aine desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda.

Advertencias y precauciones:

Efectos gastrointestinales:

Con todos los aine (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera hemorrágica o perforación gastrointestinales que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitorios o antecedentes gastrointestinales graves. Esto generalmente tiene consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con voltaren® presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los aine (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir voltaren® a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de aine y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento.

Debe considerarse la asociación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de CROHN, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Efectos cardiovasculares:

El tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, se asocia con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

Dado que los riesgos cardiovasculares asociados con el diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, deberá usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible. Deberá evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta al tratamiento, sobre todo éste dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de acontecimientos arteriotrombóticos graves (p.ej., dolor torácico, disnea, debilidad, disartria), que pueden manifestarse sin aviso previo. Informar al paciente que debe consultar inmediatamente a un médico en caso de producirse un acontecimiento de esta índole.

Efectos hemáticos:

Durante el tratamiento prolongado con voltaren® se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro aine.

Como otros aine, voltaren® puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente):

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (p.ej., pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los aine como agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de quincke o urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares:

Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir voltaren® a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que con otros aine, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con voltaren® está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con voltaren® con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar voltaren® en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas:

Los aine (incluido voltaren®) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración de voltaren® inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.

Con el diclofenaco, al igual que con otros AINE, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos anteriormente al medicamento.

Efectos renales:

Dado que el tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que

reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar voltaren® en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Pacientes geriátricos:

Por razones médicas evidentes, se requiere precaución en los ancianos. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizar la menor dosis que sea eficaz.

Interacciones con aine:

Debe evitarse la coadministración de voltaren® y aine sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Enmascaramiento de signos de infección:

Como otros aine, voltaren® puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016.
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales

Último trimestre del embarazo

Insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal (filtración glomerular $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Insuficiencia cardíaca severa

Como otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), Voltaren también está contraindicado en pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros AINE ocasionen crisis de asma, urticaria o rinitis aguda.

- Proctitis.

Advertencias y precauciones:

Efectos gastrointestinales:

Con todos los AINE, incluso con el diclofenaco, se han registrado hemorragias, úlceras o perforaciones gastrointestinales, ocasionalmente mortales y pueden manifestarse en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas premonitorios o antecedentes de eventos gastrointestinales graves. Dichos episodios suelen tener consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con Voltaren presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los AINE (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir Voltaren a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor al aumentar la dosis de AINE y en los pacientes que han padecido úlceras en el pasado, especialmente si se han complicado con hemorragias o perforaciones, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente de úlcera complicada con hemorragia o perforación, así como en los ancianos, el tratamiento se debe iniciar y mantener con la dosis mínima eficaz.

En tales pacientes y en los que necesitan la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros medicamentos capaces de aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales, se debe considerar la posibilidad de combinar Voltaren con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deben comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente la hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estrecha y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Los niños de 1 año o más y los adolescentes deben recibir una dosis diaria de 0,5 a 2 mg/kg, dividida en 2 o 3 aplicaciones separadas, según el grado de severidad de la afección.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 3 mg/kg al día en varias aplicaciones.

No debe superarse la dosis diaria máxima de 150 mg.

En niños y adolescentes menores de 14 años se recomienda usar supositorios de Voltaren de 12,5 mg o 25 mg. En esta población, no se recomiendan los supositorios de Voltaren de 50 mg debido a su concentración excesiva.

Los supositorios de Voltaren de 100 mg no son adecuados para niños y adolescentes. Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Normalmente no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se necesitan medidas básicas de precaución médica, sobre todo en los pacientes frágiles o de bajo peso

Efectos hemáticos

Durante el tratamiento prolongado con Voltaren, como otros AINE, se recomienda un control regular del recuento sanguíneo.

Al igual que otros AINE, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente)

En los pacientes asmáticos, los siguientes efectos son más frecuentes que en otros pacientes: rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (por ejemplo, pólipos nasales), neumopatías obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente cuando se asocian con síntomas parecidos a los de la rinitis alérgica), reacciones producidas por los AINE como agudizaciones asmáticas (la denominada intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una emergencia. Ello se aplica asimismo a los pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares

Es necesario un control médico estricto al prescribir Voltaren a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Como en el caso de otros AINE, es posible que aumenten las cifras de una o más enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con Voltaren (por ejemplo, en forma de comprimidos o supositorios), está indicado un control regular de la función hepática como medida de precaución. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos compatibles con una hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con Voltaren. Se ha registrado hepatitis sin síntomas prodrómicos con el uso del diclofenaco.

Se recomienda cautela al administrar Voltaren a pacientes con porfiria hepática, dado que puede provocar una crisis.

Reacciones cutáneas

Los AINE (incluido Voltaren) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes corren un mayor riesgo de padecer dichas reacciones al principio del tratamiento, casi siempre durante el primer mes. La administración de Voltaren debe suspenderse de inmediato a la primera manifestación de exantema, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Al igual que sucede con otros AINE, en raras ocasiones y sin exposición previa al fármaco, también pueden sobrevenir con el diclofenaco reacciones alérgicas, como reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Pacientes geriátricos

En los pacientes de edad avanzada se necesitan medidas básicas de precaución médica, sobre todo en los pacientes frágiles o de bajo peso.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Eventos arteriotrombóticos

Los datos farmacoepidemiológicos y los resultados de metanálisis indican un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos con el uso del diclofenaco (por ejemplo, infarto de miocardio), sobre todo con dosis elevadas (150 mg al día) y durante el tratamiento prolongado.

Efectos visuales

Algunos trastornos visuales como deficiencia visual, vista borrosa o diplopía parecen constituir un efecto de clase de los AINE y suelen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento. Es probable que el mecanismo subyacente de estos trastornos visuales sea la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de otros compuestos relacionados que alteran la regulación del flujo sanguíneo en la retina dando posiblemente lugar a cambios en la vista. Si se manifiestan síntomas de esta índole durante el tratamiento con el diclofenaco, se considerará un examen oftalmológico para descartar otras causas.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

No se tienen datos suficientes sobre el uso del diclofenaco en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Voltaren no debe utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo, salvo si los beneficios esperados para la madre justifican el riesgo para el feto. Como otros AINE, el diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina, de disfunción renal fetal seguida de oligohidramnios o de cierre prematuro del conducto arterioso.

Lactancia

Como otros AINE, el diclofenaco pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por consiguiente, Voltaren no debe administrarse durante la lactancia a fin de evitar reacciones adversas en el lactante.

Fecundidad

Como otros AINE, Voltaren puede afectar la fecundidad femenina, por lo que no se recomienda en mujeres que intentan quedar embarazadas. Las mujeres con dificultades para quedar embarazadas o que son objeto de estudios de esterilidad deben considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Voltaren.

Sobredosis

Síntomas

Las sobredosis de diclofenaco carecen de un cuadro clínico típico, pero pueden provocar síntomas tales como vómitos, hemorragias intestinales, diarreas, mareos, acúfenos o convulsiones, e incluso insuficiencia renal aguda y lesión hepática en caso de intoxicación grave.

Medidas terapéuticas

El tratamiento de la intoxicación aguda por consumo de AINE, como el diclofenaco, consiste esencialmente en medidas de apoyo y en un tratamiento sintomático, que deben aplicarse necesariamente ante complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, trastornos gastrointestinales y depresión respiratoria.

Es probable que algunas medidas especiales como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no logren eliminar los AINE como el diclofenaco debido a su elevada unión a proteínas y a su extenso metabolismo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Ajustar las Contraindicaciones, Precauciones y advertencias en el sentido de incluir Cirugía de derivación arterial coronaria

Justificar la tasa de filtración glomerular $<15\text{mL/min/1,73m}^2$ propuesta para insuficiencia renal o mantener la contraindicación en insuficiencia renal de forma general (Sin señalar un valor de específico de tasa de filtración glomerular).

Aclarar la información que solicita ser evaluada respecto a la contraindicación proctitis, advertencias y poblaciones especiales, por cuanto no corresponde con la consignada en el inserto e información para prescribir y hace referencia a la forma farmacéutica supositorios la cual no corresponde al producto de la referencia.

Excluir la dosificación que hace referencia al uso en niños.

Ajustar el inserto, información para prescribir y declaración sucinta conforme lo solicitado.

3.4.9. VOLTAREN® AMPOLLAS

Expediente : 20007815
Radicado : 2016050528
Fecha : 18/04/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de 3 mL contiene 75mg de Diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de:

- Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artrosis y espondiloartritis, síndromes dolorosos de la columna vertebral, reumatismo no articular.
- Crisis aguda de gota.
- Dolor, inflamación e hinchazón postraumáticos y postoperatorios, p.ej. después de una intervención quirúrgica odontológica u ortopédica.
- Afecciones ginecológicas dolorosas o inflamatorias, por ejemplo dismenorrea idiopática o anexitis.
- Como tratamiento complementario de infecciones otorrinolaringológicas inflamatorias dolorosas y graves, por ejemplo, faringoamigdalitis u otitis. De conformidad con los principios terapéuticos generales, la enfermedad subyacente se debe tratar con una terapia básica. La fiebre por sí sola no constituye una indicación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia o perforación gástrica o intestinal.
- Último trimestre del embarazo.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca grave
- Como otros antiinflamatorios no esteroides (aine), voltaren® también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros aine desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda.

Advertencias y precauciones:

Efectos gastrointestinales:

Con todos los aine (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera hemorrágica o perforación gastrointestinales que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitorios o antecedentes gastrointestinales graves. Esto generalmente tiene consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con voltaren® presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los aine (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir voltaren® a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de

aine y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento.

Debe considerarse la asociación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Efectos cardiovasculares:

El tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, se asocia con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

Dado que los riesgos cardiovasculares asociados con el diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, deberá usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible. Deberá evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta al tratamiento, sobre todo éste dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de acontecimientos arteriotrombóticos graves (p.ej., dolor torácico, disnea, debilidad, disartria), que pueden manifestarse sin aviso previo. Informar al paciente que debe consultar inmediatamente a un médico en caso de producirse un acontecimiento de esta índole.

Efectos hemáticos:

Durante el tratamiento prolongado con voltaren® se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro aine.

Como otros aine, voltaren® puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente):

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (p.ej., pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los AINE como agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares:

Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir voltaren® a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que con otros aine, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con voltaren® está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con voltaren® con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar voltaren® en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas:

Los aine (incluido voltaren®) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración de voltaren® inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.

Con el diclofenaco, al igual que con otros AINE, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos anteriormente al medicamento.

Efectos renales:

Dado que el tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar voltaren® en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Pacientes geriátricos:

Por razones médicas evidentes, se requiere precaución en los ancianos. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizar la menor dosis que sea eficaz.

Interacciones con aine:

Debe evitarse la coadministración de voltaren® y aine sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Enmascaramiento de signos de infección:

Como otros aine, voltaren® puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

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.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016.
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

- Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales (véanse los apartados

Advertencias y precauciones y reacciones adversas:

Último trimestre del embarazo

- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal (filtración glomerular $<15 \text{ ml/min/1.73m}^2$).

- Insuficiencia cardíaca severa
- Como otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Voltaren también está contraindicado en pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros AINE ocasionen crisis de asma, urticaria o rinitis aguda
- Proctitis.

Advertencias y precauciones

Efectos gastrointestinales

Con todos los AINE, incluso con el diclofenaco, se han registrado hemorragias, úlceras o perforaciones gastrointestinales, ocasionalmente mortales y pueden manifestarse en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas premonitorios o antecedentes de eventos gastrointestinales graves. Dichos episodios suelen tener consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con Voltaren presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los AINE (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir Voltaren a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor al aumentar la dosis de AINE y en los pacientes que han padecido úlceras en el pasado, especialmente si se han complicado con hemorragias o perforaciones, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente de úlcera complicada con hemorragia o perforación, así como en los ancianos, el tratamiento se debe iniciar y mantener con la dosis mínima eficaz.

En tales pacientes y en los que necesitan la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros medicamentos capaces de aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales, se debe considerar la posibilidad de combinar Voltaren con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deben comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente la hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estrecha y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Los niños de 1 año o más y los adolescentes deben recibir una dosis diaria de 0,5 a 2 mg/kg, dividida en 2 o 3 aplicaciones separadas, según el grado de severidad de la afección.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 3 mg/kg al día en varias aplicaciones.

No debe superarse la dosis diaria máxima de 150 mg.

En niños y adolescentes menores de 14 años se recomienda usar supositorios de Voltaren de 12,5 mg o 25 mg. En esta población, no se recomiendan los supositorios de Voltaren de 50 mg debido a su concentración excesiva.

Los supositorios de Voltaren de 100 mg no son adecuados para niños y adolescentes.
Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Normalmente no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se necesitan medidas básicas de precaución médica, sobre todo en los pacientes frágiles o de bajo peso

Efectos hemáticos

Durante el tratamiento prolongado con Voltaren, como otros AINE, se recomienda un control regular del recuento sanguíneo.

Al igual que otros AINE, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente)

En los pacientes asmáticos, los siguientes efectos son más frecuentes que en otros pacientes: rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (por ejemplo, pólipos nasales), neumopatías obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente cuando se asocian con síntomas parecidos a los de la rinitis alérgica), reacciones producidas por los AINE como agudizaciones asmáticas (la denominada intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una emergencia. Ello se aplica asimismo a los pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares

Es necesario un control médico estricto al prescribir Voltaren a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Como en el caso de otros AINE, es posible que aumenten las cifras de una o más enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con Voltaren (por ejemplo, en forma de comprimidos o supositorios), está indicado un control regular de la función hepática como medida de precaución. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos compatibles con una hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con Voltaren. Se ha registrado hepatitis sin síntomas prodrómicos con el uso del diclofenaco.

Se recomienda cautela al administrar Voltaren a pacientes con porfiria hepática, dado que puede provocar una crisis.

Reacciones cutáneas

Los AINE (incluido Voltaren) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes corren un mayor riesgo de padecer dichas reacciones al principio del tratamiento, casi siempre durante el primer mes. La administración de Voltaren debe suspenderse de inmediato a la primera manifestación de exantema, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Al igual que sucede con otros AINE, en raras ocasiones y sin exposición previa al fármaco, también pueden sobrevenir con el diclofenaco reacciones alérgicas, como reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Pacientes geriátricos

En los pacientes de edad avanzada se necesitan medidas básicas de precaución médica, sobre todo en los pacientes frágiles o de bajo peso.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Eventos arteriotrombóticos

Los datos farmacoepidemiológicos y los resultados de metanálisis indican un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos con el uso del diclofenaco (por ejemplo, infarto de miocardio), sobre todo con dosis elevadas (150 mg al día) y durante el tratamiento prolongado.

Efectos visuales

Algunos trastornos visuales como deficiencia visual, vista borrosa o diplopía parecen constituir un efecto de clase de los AINE y suelen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento. Es probable que el mecanismo subyacente de estos trastornos visuales sea la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de otros compuestos relacionados que alteran la regulación del flujo sanguíneo en la retina dando posiblemente lugar a cambios

en la vista. Si se manifiestan síntomas de esta índole durante el tratamiento con el diclofenaco, se considerará un examen oftalmológico para descartar otras causas.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

No se tienen datos suficientes sobre el uso del diclofenaco en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Voltaren no debe utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo, salvo si los beneficios esperados para la madre justifican el riesgo para el feto. Como otros AINE, el diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina, de disfunción renal fetal seguida de oligohidramnios o de cierre prematuro del conducto arterioso.

Lactancia

Como otros AINE, el diclofenaco pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por consiguiente, Voltaren no debe administrarse durante la lactancia a fin de evitar reacciones adversas en el lactante.

Fecundidad

Como otros AINE, Voltaren puede afectar la fecundidad femenina, por lo que no se recomienda en mujeres que intentan quedar embarazadas. Las mujeres con dificultades para quedar embarazadas o que son objeto de estudios de esterilidad deben considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Voltaren.

Sobredosis

Síntomas

Las sobredosis de diclofenaco carecen de un cuadro clínico típico, pero pueden provocar síntomas tales como vómitos, hemorragias intestinales, diarreas, mareos, acúfenos o convulsiones, e incluso insuficiencia renal aguda y lesión hepática en caso de intoxicación grave.

Medidas terapéuticas

El tratamiento de la intoxicación aguda por consumo de AINE, como el diclofenaco, consiste esencialmente en medidas de apoyo y en un tratamiento sintomático, que deben aplicarse necesariamente ante complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, trastornos gastrointestinales y depresión respiratoria.

Es probable que algunas medidas especiales como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no logren eliminar los AINE como el diclofenaco debido a su elevada unión a proteínas y a su extenso metabolismo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Ajustar las Contraindicaciones, Precauciones y advertencias en el sentido de incluir Cirugía de derivación arterial coronaria

Justificar la tasa de filtración glomerular $<15\text{mL/min/1,73m}^2$ propuesta para insuficiencia renal o mantener la contraindicación en insuficiencia renal de forma general (Sin señalar un valor de específico de tasa de filtración glomerular).

Aclarar la información que solicita ser evaluada respecto a la contraindicación proctitis, advertencias y poblaciones especiales, por cuanto no corresponde con la consignada en el inserto e información para prescribir y hace referencia a la forma farmacéutica supositorios la cual no corresponde al producto de la referencia.

Excluir la dosificación que hace referencia al uso en niños.

Ajustar el inserto, información para prescribir y declaración sucinta conforme lo solicitado.

3.4.10. VOLTAREN 100 mg SUPOSITORIOS

Expediente : 227029
Radicado : 2016050537
Fecha : 18/04/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada supositorio contiene Diclofenaco sódico 100 mg

Forma farmacéutica: Supositorio

Indicaciones: Tratamiento de:

- Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artrosis y espondiloartritis, síndromes dolorosos de la columna vertebral, reumatismo no articular.
- Crisis aguda de gota.
- Dolor, inflamación e hinchazón postraumáticos y postoperatorios, p.ej. después de una intervención quirúrgica odontológica u ortopédica.
- Afecciones ginecológicas dolorosas o inflamatorias, por ejemplo dismenorrea idiopática o anexitis.
- Como tratamiento complementario de infecciones otorrinolaringológicas inflamatorias dolorosas y graves, por ejemplo, faringoamigdalitis u otitis. De conformidad con los principios terapéuticos generales, la enfermedad subyacente se debe tratar con una terapia básica. La fiebre por sí sola no constituye una indicación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia o perforación gástrica o intestinal.
- Último trimestre del embarazo.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca grave
- Como otros antiinflamatorios no esteroides (aine), voltaren® también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros aine desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda.

Advertencias y precauciones:

Efectos gastrointestinales:

Con todos los aine (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera hemorrágica o perforación gastrointestinales que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitorios o antecedentes gastrointestinales graves. Esto generalmente tiene consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con voltaren® presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los aine (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir voltaren® a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de aine y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento.

Debe considerarse la asociación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de CROHN, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Efectos cardiovasculares:

El tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, se asocia con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

Dado que los riesgos cardiovasculares asociados con el diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, deberá usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible. Deberá evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta al tratamiento, sobre todo éste dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de acontecimientos arteriotrombóticos graves (p.ej., dolor torácico, disnea, debilidad, disartria), que pueden manifestarse sin aviso previo. Informar al paciente que debe consultar inmediatamente a un médico en caso de producirse un acontecimiento de esta índole.

Efectos hemáticos:

Durante el tratamiento prolongado con voltaren® se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro aine.

Como otros aine, voltaren® puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente):

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (p.ej., pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los aine como agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de quincke o urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares:

Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir voltaren® a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que con otros aine, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con voltaren® está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con voltaren® con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar voltaren® en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas:

Los aine (incluido voltaren®) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración de voltaren® inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.

Con el diclofenaco, al igual que con otros aine, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos anteriormente al medicamento.

Efectos renales:

Dado que el tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una

intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar voltaren® en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Pacientes geriátricos:

Por razones médicas evidentes, se requiere precaución en los ancianos. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizar la menor dosis que sea eficaz.

Interacciones con aine:

Debe evitarse la coadministración de voltaren® y aine sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Enmascaramiento de signos de infección:

Como otros aine, voltaren® puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

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.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016.
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0778-s del 14 de Enero 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

- Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales
- Último trimestre del embarazo
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal (filtración glomerular $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$).
- Insuficiencia cardíaca severa
- Como otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), Voltaren también está contraindicado en pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros AINE ocasionen crisis de asma, urticaria o rinitis aguda
- Proctitis.

Advertencias y precauciones

Efectos gastrointestinales:

Con todos los AINE, incluso con el diclofenaco, se han registrado hemorragias, úlceras o perforaciones gastrointestinales, ocasionalmente mortales y pueden manifestarse en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas premonitorios o antecedentes de eventos gastrointestinales graves. Dichos episodios suelen tener consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con Voltaren presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los AINE (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir Voltaren a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor al aumentar la dosis de AINE y en los pacientes que han padecido úlceras en el pasado, especialmente si se han complicado con hemorragias o perforaciones, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente de úlcera complicada con hemorragia o perforación, así como en los ancianos, el tratamiento se debe iniciar y mantener con la dosis mínima eficaz.

En tales pacientes y en los que necesitan la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros medicamentos capaces de aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales, se debe considerar la posibilidad de combinar Voltaren con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deben comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente la hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estrecha y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años):

Los niños de 1 año o más y los adolescentes deben recibir una dosis diaria de 0,5 a 2 mg/kg, dividida en 2 o 3 aplicaciones separadas, según el grado de severidad de la afección.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 3 mg/kg al día en varias aplicaciones.

No debe superarse la dosis diaria máxima de 150 mg.

En niños y adolescentes menores de 14 años se recomienda usar supositorios de Voltaren de 12,5 mg o 25 mg. En esta población, no se recomiendan los supositorios de Voltaren de 50 mg debido a su concentración excesiva.

Los supositorios de Voltaren de 100 mg no son adecuados para niños y adolescentes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Normalmente no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se necesitan medidas básicas de precaución médica, sobre todo en los pacientes frágiles o de bajo peso.

Efectos hemáticos

Durante el tratamiento prolongado con Voltaren, como otros AINE, se recomienda un control regular del recuento sanguíneo.

Al igual que otros AINE, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente)

En los pacientes asmáticos, los siguientes efectos son más frecuentes que en otros pacientes: rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (por ejemplo, pólipos nasales), neumopatías obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente cuando se asocian con síntomas parecidos a los de la rinitis alérgica), reacciones producidas por los AINE como agudizaciones asmáticas (la denominada intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una emergencia. Ello se aplica asimismo a los pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares

Es necesario un control médico estricto al prescribir Voltaren a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Como en el caso de otros AINE, es posible que aumenten las cifras de una o más enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con Voltaren (por ejemplo, en forma de comprimidos o supositorios), está indicado un control regular de la función hepática como medida de precaución. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos compatibles con una hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con Voltaren. Se ha registrado hepatitis sin síntomas prodrómicos con el uso del diclofenaco.

Se recomienda cautela al administrar Voltaren a pacientes con porfiria hepática, dado que puede provocar una crisis.

Reacciones cutáneas

Los AINE (incluido Voltaren) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes corren un mayor riesgo de padecer dichas reacciones al principio del tratamiento, casi siempre durante el primer mes. La administración de Voltaren debe suspenderse de inmediato a la primera manifestación de exantema, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Al igual que sucede con otros AINE, en raras ocasiones y sin exposición previa al fármaco, también pueden sobrevenir con el diclofenaco reacciones alérgicas, como reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Pacientes geriátricos

En los pacientes de edad avanzada se necesitan medidas básicas de precaución médica, sobre todo en los pacientes frágiles o de bajo peso.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Eventos arteriotrombóticos

Los datos farmacoepidemiológicos y los resultados de metanálisis indican un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos con el uso del diclofenaco (por ejemplo, infarto de miocardio), sobre todo con dosis elevadas (150 mg al día) y durante el tratamiento prolongado.

Efectos visuales

Algunos trastornos visuales como deficiencia visual, vista borrosa o diplopía parecen constituir un efecto de clase de los AINE y suelen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento. Es probable que el mecanismo subyacente de estos trastornos visuales sea la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de otros compuestos relacionados que alteran la regulación del flujo sanguíneo en la retina dando posiblemente lugar a cambios en la vista. Si se manifiestan síntomas de esta índole durante el tratamiento con el diclofenaco, se considerará un examen oftalmológico para descartar otras causas.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

No se tienen datos suficientes sobre el uso del diclofenaco en mujeres embarazadas. Por lo tanto, Voltaren no debe utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo, salvo si los beneficios esperados para la madre justifican el riesgo para el feto. Como otros AINE, el diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina, de disfunción renal fetal seguida de oligohidramnios o de cierre prematuro del conducto arterioso.

Lactancia

Como otros AINE, el diclofenaco pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por consiguiente, Voltaren no debe administrarse durante la lactancia a fin de evitar reacciones adversas en el lactante.

Fecundidad

Como otros AINE, Voltaren puede afectar la fecundidad femenina, por lo que no se recomienda en mujeres que intentan quedar embarazadas. Las mujeres con dificultades para quedar embarazadas o que son objeto de estudios de esterilidad deben considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Voltaren.

Sobredosis

Síntomas

Las sobredosis de diclofenaco carecen de un cuadro clínico típico, pero pueden provocar síntomas tales como vómitos, hemorragias intestinales, diarreas, mareos, acúfenos o convulsiones, e incluso insuficiencia renal aguda y lesión hepática en caso de intoxicación grave.

Medidas terapéuticas

El tratamiento de la intoxicación aguda por consumo de AINE, como el diclofenaco, consiste esencialmente en medidas de apoyo y en un tratamiento sintomático, que deben aplicarse necesariamente ante complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, trastornos gastrointestinales y depresión respiratoria.

Es probable que algunas medidas especiales como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no logren eliminar los AINE como el diclofenaco debido a su elevada unión a proteínas y a su extenso metabolismo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Ajustar las Contraindicaciones, Precauciones y advertencias en el sentido de incluir Cirugía de derivación arterial coronaria

Justificar la tasa de filtración glomerular $<15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ propuesta para insuficiencia renal o mantener la contraindicación en insuficiencia renal de forma general (Sin señalar un valor de específico de tasa de filtración glomerular).

Excluir la dosificación que hace referencia al uso en niños.

Ajustar el inserto, información para prescribir y declaración sucinta conforme lo solicitado.

**3.4.10. EXELON PARCHES 9 mg
EXELON PARCHES 36 mg
EXELON PARCHES 27 mg
EXELON PARCHES 18 mg**

Expediente : 19985874 / 19985985 / 19985986 / 19985987
Radicado : 2016051415 / 2016051418 / 2016051420 / 2016051422
Fecha : 19/04/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada parche de 5cmcuadrados contiene 9mg de Rivastigmina base (matriz farmaco)
Cada parche de 5cmcuadrados contiene 18mg de Rivastigmina base (matriz farmaco)
Cada parche de 5cmcuadrados contiene 27mg de Rivastigmina base (matriz farmaco)
Cada parche de 5cmcuadrados contiene 369mg de Rivastigmina base (matriz farmaco)

Forma farmacéutica: Parche de 5cm cuadrados

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con:

Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo alzheimer

Demencia grave de tipo alzheimer

Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad

del seno o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática: los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

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

- Modificación de reacciones adversas específicas procedentes de notificaciones espontáneas post comercialización.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0799-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0799-s
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0799-s

Nuevas Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas adicionales proceden de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento. Dado que estas reacciones adversas las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia:

Raras: hipertensión arterial, hipersensibilidad en el lugar de aplicación, prurito, exantema, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

Muy raras: taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, pancreatitis, convulsiones. Se ha observado un empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes diagnosticados de esta dolencia y tratados con parches de Exelon.

De frecuencia desconocida: hepatitis, desasosiego, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores, pesadillas.

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

- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0799-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0799-s
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0799-s
- Modificación de reacciones adversas específicas procedentes de notificaciones espontáneas post comercialización, las cuales en adelante figurarán:

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto:

Las siguientes reacciones adversas adicionales proceden de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del medicamento. Dado que estas reacciones adversas las notifica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia:

Raras: hipertensión arterial, hipersensibilidad en el lugar de aplicación, prurito, exantema, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica.

Muy raras: taquicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, pancreatitis, convulsiones. Se ha observado un empeoramiento de la enfermedad de Parkinson en pacientes diagnosticados de esta dolencia y tratados con parches de Exelon.

De frecuencia desconocida: hepatitis, desasosiego, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores, pesadillas.

**3.4.11. EXELON® CAPSULAS 4.5 mg
EXELON® CAPSULAS 1.5 mg
EXELON® CAPSULAS 3.0 mg
EXELON® CAPSULAS 6.0 mg**

Expediente : 20008023 / 20008025 / 20008022 / 20008026
Radicado : 2016051403 / 2016051406 / 2016051412 / 2016051410
Fecha : 19/04/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada capsula de gelatina dura contiene 4.5mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Cada capsula de gelatina dura contiene 1.5mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Cada capsula de gelatina dura contiene 3.0mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Cada capsula de gelatina dura contiene 6mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

Indicaciones:

- Tratamiento sintomático de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo alzheimer.
- Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de parkinson idiopática (PDD).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardiacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, animo vigilante.

Poblaciones especiales los pacientes con disfunción renal o hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. No obstante, las cápsulas de exelon® pueden usarse en esta población de pacientes a condición de ejercer una vigilancia estrecha.

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0798-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0798-s
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0798-s.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia son las gastrointestinales, como las náuseas (el 38%) y los vómitos (el 23%), especialmente durante el ajuste posológico. En los estudios clínicos, las mujeres eran más propensas a padecer reacciones adversas gastrointestinales y pérdida de peso.

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, empezando por las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente convención: 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 ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon en cápsulas duras o en solución oral.

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, confusión, pesadillas, ansiedad
Infrecuentes:	Insomnio, depresión
Muy raras:	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareos
Frecuentes:	Cefalea, somnolencia, temblores
Infrecuentes:	Síncope
Raras:	Convulsiones
Trastornos cardíacos	
Raras:	Angina de pecho, infarto de miocardio
Muy raras:	Arritmia cardíaca (p.ej., bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
Trastornos vasculares	
Muy raras:	Hipertensión
Trastorno gastrointestinal	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, falta de apetito
Frecuentes:	Dolor abdominal y dispepsia
Raras:	Úlceras gástricas y duodenales
Muy raras:	Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, vómitos intensos asociados a ruptura esofágica
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes:	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Hiperhidrosis
Raras:	Exantema, prurito
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Frecuentes:	Fatiga y astenia, malestar general
Infrecuentes:	Caídas
Pruebas complementarias	
Frecuentes:	Pérdida de peso

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

- Inserto versión 2015-PSB/GLC-0798-s
- Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0798-s
- Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0798-s.
- Modificación de Reacciones adversas, las cuales en adelante figurarán:

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia son las gastrointestinales, como las náuseas (el 38%) y los vómitos (el 23%), especialmente durante el ajuste posológico. En los estudios clínicos, las mujeres eran más propensas a padecer reacciones adversas gastrointestinales y pérdida de peso.

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, empezando por las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente convención: 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 ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas registradas en pacientes con demencia de Alzheimer tratados con Exelon en cápsulas duras o en solución oral.

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, confusión, pesadillas, ansiedad
Infrecuentes:	Insomnio, depresión
Muy raras:	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareos
Frecuentes:	Cefalea, somnolencia, temblores
Infrecuentes:	Síncope
Raras:	Convulsiones
Trastornos cardíacos	
Raras:	Angina de pecho, infarto de miocardio
Muy raras:	Arritmia cardíaca (p.ej., bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
Trastornos vasculares	
Muy raras:	Hipertensión
Trastorno gastrointestinal	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, falta de apetito
Frecuentes:	Dolor abdominal y dispepsia

Raras:	Úlceras gástricas y duodenales
Muy raras:	Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, vómitos intensos asociados a ruptura esofágica
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes:	Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Hiperhidrosis
Raras:	Exantema, prurito
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Frecuentes:	Fatiga y astenia, malestar general
Infrecuentes:	Caídas
Pruebas complementarias	
Frecuentes:	Pérdida de peso

3.4.12. LINCOCIN® 600 mg/ 2mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 40743
 Radicado : 2016049659
 Fecha : 15/04/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene 600 mg de lincomicina base

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la lincomicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la lincomicina y/o clindamicina, pacientes con estados diarreicos.

Precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Existe riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía iv a manera de bolo.

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 advertencias.
- Información para prescribir versión 1.0 de Febrero 03 de 2016.

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la lincomicina, clindamicina o a los componentes del producto.
Pacientes con estados diarreicos.

Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. Contiene alcohol bencílico, asociado a riesgo de toxicidad, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía IV a manera de bolo.

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:

- Información para prescribir versión 1.0 de Febrero 03 de 2016.
- Modificación de Contraindicaciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la lincomicina, clindamicina o a los componentes del producto.
Pacientes con estados diarreicos.

Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. Contiene alcohol bencílico, asociado a riesgo de toxicidad, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía IV a manera de bolo.

3.4.13. DEXILANT® 30 mg
DEXILANT® 60 mg

Expediente : 20050924 / 20060384
Radicado : 2016049110
Fecha : 15/04/2016
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene dexlansoprazol 30 mg
Cada tableta contiene dexlansoprazol 60 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Dexilant®, está indicado para la cicatrización y alivio de la sintomatología de todos los grados de esofagitis erosiva. Una vez obtenida la cicatrización, también está indicado para mantener al paciente libre de recurrencias y en el tratamiento de la acidez gástrica o pirosis (diurna y nocturna), asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Se han reportado casos de hipersensibilidad y anafilaxia con dexilant®. Nefritis intersticial aguda ha sido reportada con otros inhibidores de la bomba de protones (IBPS), incluyendo lansoprazol.

Precauciones y advertencias**Neoplasia gástrica**

La respuesta sintomática a dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna.

Nefritis intersticial aguda

Ha sido observada en pacientes que toman IBPS incluyendo lansoprazol. Nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con IBPS y es generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Descontinúe dexilant® si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B12)

El tratamiento diario con medicamentos inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (más de 3 años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

La terapia con IBPS como dexilant[®], puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada con *Clostridium difficile*, especialmente en pacientes hospitalizados. Debe considerarse este diagnóstico para la diarrea que no mejora.

Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPS apropiada para las condiciones que se están tratando.

Fractura de hueso

Varios estudios observacionales sugieren que la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en quienes recibieron dosis altas, definidas como múltiples dosis diarias y a largo plazo (un año o más) pueden estar asociadas con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis (cadera, muñeca o columna vertebral). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPS apropiada para las condiciones que se están tratando. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados con precaución.

Hipomagnesemia:

Hipomagnesemia sintomática y asintomática ha sido reportada rara vez en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de terapia). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la discontinuación del IBP.

En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente.

Uso concomitante con metotrexato

La literatura sugiere que el uso concomitante de IBPS con metotrexato (sobre todo a dosis altas) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o sus metabolitos, lo que puede dar lugar a toxicidad por metotrexato. En la administración de dosis altas de metotrexato puede considerarse un retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CCDS v.4.0
- Información para prescribir versión CCDS v.4.0

Nuevas precauciones y advertencias:

Fractura ósea: La terapia con IBPs puede estar asociada a un aumento en el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia de largo plazo con IBPs (un año o más larga). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPs apropiada para las condiciones que se están tratando. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados con precaución.

Clostridium difficile: La terapia con IBPs puede estar asociada a un aumento en el riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

La terapia con IBPs como Dexilant®, puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada con *Clostridium* difícil, especialmente en pacientes hospitalizados. Debe considerarse este diagnóstico para la diarrea que no mejora.

Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPs apropiada para las condiciones que se están tratando.

Hipomagnesemia: ha sido raramente reportada en pacientes tratados con IBPs, por al menos tres meses (en la mayoría de los casos, después de un año de terapia). Eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la discontinuación del IBP. En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente.

Inhibidores de Proteasa del VIH: La coadministración de Dexilant® no está recomendada con inhibidores de la proteasa del VIH, para los cuales la absorción es dependiente del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir y nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato: El uso concomitante con altas dosis de Metotrexato puede aumentar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a

toxicidad por metotrexato. En la administración de dosis altas de metotrexato puede considerarse un retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Neoplasia gástrica: La respuesta sintomática a dextansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna.

Nefritis intersticial aguda: Ha sido observada en pacientes que toman IBPs incluyendo lansoprazol. Nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con IBPs y es generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Descontinúe Dexilant® si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de Cianocobalamina (Vitamina B12): El tratamiento diario con medicamento inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (más de 3 años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: Este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Nuevas interacciones: “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos con una farmacocinética de Absorción Dependiente del pH: Dextansoprazol puede interferir con la absorción de otros fármacos en los cuales el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de Proteasa del VIH: Dextansoprazol no debe ser co-administrado con inhibidores de la proteasa de VIH, porque su absorción depende del pH intragástrico ácido como atazanavir, nelfinavir; debido a reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato: El uso concomitante con Metotrexato en dosis elevadas puede aumentar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad por metotrexato.

Clopidogrel

La administración concomitante de Dextansoprazol y clopidogrel en sujetos sanos no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la exposición al metabolito activo de clopidogrel o la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. No es necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dextansoprazol.

Fármacos que inhiben o inducen CYP2C19 (Tacrolimo, Fluvoxamina)

La administración concomitante de Dexlansoprazol y tacrolimo puede aumentar los niveles de tacrolimo en la sangre total, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermediarios o pobres de CYP2C19. Inhibidores de CYP2C19, tales como fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica a dexlansoprazol.

Warfarina

La co-administración de Dexlansoprazol 90 mg y warfarina 25 mg no afectó a la farmacocinética de warfarina o el INR. Sin embargo, ha habido casos de aumento del INR y el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente IBPs y warfarina. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden causar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con dexlansoprazol y warfarina concomitantemente pueden necesitar ser monitoreados en cuanto a aumentos en la INR y el tiempo de protrombina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las interacciones en el sentido de incluir “Disminuye la eficacia de Clopidogrel”. Adicionalmente el interesado debe ajustar el inserto e ipp a la información conceptuada.

3.4.14. PRETERAX® ARG 2,5mg BI PRETERAX® 5 mg

Expediente : 20004570 / 20004571
Radicado : 2016040499 / 2016040501
Fecha : 31/03/2016
Interesado : Mutter y asociados S.A.S.

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5mg de Perindopril Arginina + 0.625mg de Indapamida.

Cada comprimido recubierto con película contiene 2.5mg de Perindopril Arginina + 1.2mg de Indapamida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Hipertensión esencial.

Contraindicaciones: Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina (IECA)
- Antecedente de angioedema (edema de quincke) relacionados con la toma de un IECA. Angioedema idiopático / hereditario. Segundo y tercer trimestres de embarazo.

Relacionadas con indapamina:

Hipersensibilidad a indapamina o a cualquier otra sulfonamida.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min. Encefalopatía hepática. Insuficiencia hepática grave.

Hipopotasemia. Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan torsades de pointes. Lactancia.

Relacionadas con preterax 2,5mg/0,625mg:

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, preterax 2.5mg/0625mg no debe utilizarse en: pacientes dializados. Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de propiedades farmacológicas.
- Inserto versión 02.2015.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la toma de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.

- Uso concomitante de preterax 2,5 mg/0,625 mg con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²)

Advertencias:

Advertencias especiales

Relacionadas con perindopril:

Neutropenia/agranulocitosis:

Se han señalado casos de neutropenia/agranulocitosis, de trombocitopenia y de anemia en pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora. Es raro que una neutropenia ocurra en pacientes con una función renal normal y ningún otro factor de riesgo. El perindopril debe ser utilizado con precaución en pacientes que presenten una enfermedad vascular del colágeno, que reciban un tratamiento inmuno-supresor, alopurinol o procainamida, o una asociación de estos factores de riesgo, en particular si existe una alteración pre-existente de la función renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves, que en algunos casos no respondían a una antibioterapia intensiva. Si se utiliza el perindopril en esos pacientes, se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea (recuento de glóbulos blancos) y los pacientes deben ser advertidos de señalar cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre).

Hipersensibilidad/angioedema:

Rara vez se ha señalado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora, incluyendo el perindopril. Esta reacción puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En tales casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y observar al paciente hasta la desaparición completa de los síntomas. Cuando el edema sólo afecta a la cara y los labios, la evolución es en general regresiva sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han demostrado ser útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede resultar en una obstrucción de las vías respiratorias. Se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado con una inyección subcutánea de adrenalina 1/1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o tomar otras medidas que liberen las vías respiratorias. La frecuencia de angiodemas señalada es más elevada en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado a la administración de un inhibidor de la enzima convertidora pudieran tener un mayor riesgo de presentar un angioedema con un tratamiento por inhibidor de la enzima convertidora.

Un angioedema intestinal ha sido raramente señalado en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora. Estos pacientes presentaron dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos); en ciertos casos no estuvo precedido de un angioedema facial y los niveles de la C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico fue efectuado por un escán abdominal, ecografía, o durante cirugía y los síntomas desaparecieron al cesar el tratamiento por IEC. El angioedema intestinal debe ser parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en pacientes bajo IEC.

Reacciones anafilactoides durante desensibilización:

Se han señalado casos aislados de reacciones anafilactoides prolongadas, amenazando la vida del paciente, con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes alérgicos tratados para desensibilización y evitados en aquellos que reciban una inmunoterapia con venenos (suero anti-veneno).

No obstante, estas reacciones pueden ser evitadas interrumpiendo de manera transitoria el tratamiento con el inhibidor de la enzima convertidora durante por lo menos 24 horas en los pacientes que requieran tanto un tratamiento por inhibidor de la enzima convertidora como una desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Raramente, los pacientes tratados con IEC han presentado reacciones anafilactoides que pueden ser fatales, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad por adsorción con sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden ser evitadas en los pacientes suspendiendo transitoriamente el tratamiento por IEC antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados:

Se han señalado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad (por ejemplo AN 69®) y tratados con un IEC. Se debe utilizar otro tipo de membrana de diálisis u otra clase de agente antihipertensivo en estos pacientes.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio o sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Nuevas interacciones:

Común a perindopril e indapamida:

Uso concomitante desaconsejado

+ Litio

Durante la administración concomitante de litio con IECAs se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los IECAs. No se recomienda el uso asociado de perindopril e indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo

+ Baclofeno

Aumento del efecto antihipertensor. Monitorizar la presión arterial y la función renal, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.

+ Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis)

Cuando los IEC son administrados simultáneamente con los AINS (tales como el ácido acetilsalicílico utilizado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINS no

selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. La administración concomitante de IEC y AINS puede resultar en un aumento en el riesgo de la agravación de la función renal, incluyendo un riesgo de insuficiencia renal aguda y en un aumento de la potasemia, especialmente en pacientes con una alteración preexistente de la función renal. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes debe estar bien hidratados y se debe tomar medidas para controlar la función renal al principio del tratamiento y después periódicamente.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta

+ Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos
Aumentan el efecto antihipertensor y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

+ Corticoides, tetracosactida

Disminución del efecto antihipertensor (retención hidrosalina debida a los corticoides).

+ Otros antihipertensivos

El uso de otros medicamentos antihipertensivos con perindopril/indapamida podría producir un efecto hipotensor adicional.

Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Usos concomitantes desaconsejados

+ Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, solos o asociados), potasio (sales de)

Los IECAs atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, ej. espironolactona, triamtereno, o amilorida, suplementos de potasio, o sustitutos que contienen sales de potasio pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.

Uso concomitante que requiere precaución especial de empleo

+ Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes) descrito con captopril y enalapril:

La utilización de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfonamidas hipoglucemiantes.

La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejoría de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requerimientos de insulina).

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta

+ Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides (vía sistémica) o procainamida:

La administración concomitante con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.

+ Anestésicos

Los IECAs pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos.

+ Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

Cuando existe un tratamiento previo con diuréticos a altas dosis, puede producirse hipovolemia y riesgo de hipotensión, al iniciar el tratamiento con perindopril.

+ Oro

Reacciones nitritoides (síndromes incluyendo el flush facial, náuseas, vómitos e hipotensión) ha sido señaladas raramente en pacientes que recibían inyecciones de oro (aurotiomato de sodio) y un IEC (incluyendo perindopril) concomitantemente.

Relacionadas con indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo

+ Fármacos que inducen torsades de pointes

Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen torsades de pointes, tales como, los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); los antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); otros fármacos tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.

+ Fármacos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes
Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.

+ Digitálicos

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Vigilancia de la potasemia y del ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta

+ Metformina

Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatinemia es mayor de 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 micromoles/litro) en la mujer.

+ Medios de contraste yodados

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados.

Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.

+ Calcio (sales de)

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

+ Ciclosporina

Riesgo de aumento de la creatinemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina

Nuevas propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, Código ATC: C09BA04

Preterax es la asociación del perindopril, sal de arginina, un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina, y de la indapamida, un diurético clorosulfonamida.

Sus propiedades farmacológicas derivan de las de cada uno de los componentes considerados por separado, añadidas a las debidas a la acción aditiva de los dos productos asociados.

Mecanismo de acción:

Relacionado con Preterax:

Preterax produce una sinergia aditiva de los efectos antihipertensores de los dos componentes.

Relacionado con perindopril:

Perindopril es un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (IECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora; además el enzima estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y por otro lado la degradación de la bradiquinina, una sustancia vasodilatadora, en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- Disminución de la secreción de aldosterona.
- Elevación de la actividad de la renina plasmática, con eliminación de la autorregulación negativa ejercida por la aldosterona.
- Disminución de las resistencias periféricas totales con una acción preferente sobre el lecho vascular en el músculo y en el riñón, sin que dicha disminución se acompañe de retención hidrosalina o taquicardia refleja, cuando se administra de forma prolongada.

La acción antihipertensiva del perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentraciones de renina baja o normal.

El perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos son inactivos.

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- Por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a cambios en el metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga.
 - Por disminución de las resistencias periféricas totales: reducción de la poscarga.
- Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han puesto de relieve:
- Una disminución de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y derecho.
 - Una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales.
 - Un aumento del gasto cardiaco y una mejoría del índice cardiaco.
 - Un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Asimismo, también mejoran las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con indapamida:

La indapamida es un derivado sulfamídico con un núcleo indol, relacionado con los diuréticos tiazídicos desde un punto de vista farmacológico y que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento cortical de dilución. Este fármaco aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, incrementando de este modo la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos

Relacionados con Preterax:

En el hipertenso, sin tener en cuenta la edad, Preterax ejerce un efecto antihipertensor dependiente de la dosis sobre las presiones arteriales diastólicas y sistólicas en decúbito y de pie. Este efecto antihipertensor se prolonga durante 24 horas. La reducción de la presión arterial se obtiene en menos de un mes, sin taquifilaxia; la suspensión del tratamiento no se acompaña de efecto rebote. En estudios clínicos, la administración concomitante de perindopril e indapamida tuvo efectos antihipertensores de tipo sinérgico en relación con cada uno de los productos administrados por separado.

No se ha estudiado el efecto de la asociación a dosis bajas de Preterax sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Picxel, un estudio multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, controlado contra enalapril evaluó por ecografía los efectos de la asociación perindopril/indapamida en monoterapia sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).

En el estudio PICXEL, los pacientes hipertensos con HVI (definida por un índice de masa ventricular izquierda (IMVI) $> 120 \text{ g/m}^2$ en hombres y $> 100 \text{ g/m}^2$ en mujeres) fueron distribuidos de manera aleatoria en 2 grupos para un año de tratamiento: perindopril ter-butylamina 2 mg (i.e. 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 o enalapril 10 mg, en una toma al día. La posología podía ser adaptada en función del control de la presión arterial hasta alcanzar perindopril ter-butylamina 8 mg (o sea 10 mg de perindopril arginina)/indapamida 2,5 mg o enalapril 40 mg en una toma al día. Solo el 34 % de los pacientes continuaron a ser tratados con perindopril ter-butylamina 2 mg (o sea 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg (contra un 20 % con enalapril 10 mg).

Al final del tratamiento, la IMVI había disminuido de manera significativamente mayor en el grupo perindopril/indapamida ($-10,1 \text{ g/m}^2$) que en el grupo enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) en la población total de pacientes aleatorizados. La diferencia de variación de la IMVI entre los dos grupos era de $-8,3 \text{ g/m}^2$ (IC95% $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Se obtuvo un efecto más importante sobre la IMVI a la dosis de perindopril 8 mg (o sea 10 mg de perindopril arginina)/indapamida 2,5 mg.

Con respecto a la presión arterial, las diferencias medias estimadas entre los 2 grupos en la población aleatorizada fueron respectivamente de $-5,8 \text{ mmHg}$ (IC 95% $(-7,9, -3,7)$,

$p < 0,001$) para la presión arterial sistólica y de $-2,3$ mmHg (IC95% $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) para la presión arterial diastólica, en favor del grupo perindopril/indapamida.

Relacionados con perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o grave; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual del enzima convertidor de angiotensina a las 24 horas es elevado: se sitúa alrededor del 80%.

En los pacientes que responden, la tensión arterial se normaliza al cabo de un mes de tratamiento y se mantiene sin taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión arterial.

El perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfométricos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo.

La asociación de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Relacionados con indapamida:

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensor que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

Su actividad antihipertensiva está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolares.

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensor con los diuréticos tiazídicos y afines, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar las dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en el hipertenso que la indapamida a corto, medio y largo plazo:

- No afecta al metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL,
- No afecta al metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos.

Datos de ensayos clínicos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Altitude (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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

- Inserto versión 02.2015.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.
- Modificación de Interacciones.
- Modificación de Propiedades farmacológicas relacionadas con propiedades farmacodinámicas.

Los cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Relacionadas con perindopril:

- Hipersensibilidad al perindopril o a cualquier otro inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con la toma de un IECA.
- Angioedema idiopático/hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Uso concomitante de Preterax con medicamentos con aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²)

Relacionadas con indapamida:

- Hipersensibilidad a la indapamida o a cualquier otra sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30mL/min)
- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia
- Como regla general, es desaconsejable utilizar este medicamento en combinación con fármacos no antiarrítmicos que produzcan “tosades de pointes”
- Lactancia

Relacionadas con Preterax:

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes

Debido a la falta de suficiente experiencia terapéutica, Preterax no debe utilizarse en:

Pacientes dializados

Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no tratada

Advertencias:

Advertencias especiales

Común a perindopril e indapamida:

Litio: La combinación de litio con la asociación de pirendopril e indapamida no está generalmente recomendada.

Relacionadas con perindopril:

Neutropenia/agranulocytosis:

Se han señalado casos de neutropenia/agranulocitosis, de trombocitopenia y de anemia en pacientes que recibían inhibidores de la enzima convertidora. Es raro que una neutropenia ocurra en pacientes con una función renal normal y ningún otro factor de riesgo. El perindopril debe ser utilizado con precaución en pacientes que presenten una enfermedad vascular del colágeno, que reciban un tratamiento inmuno-supresor, alopurinol o procainamida, o una asociación de estos factores de riesgo, en particular si existe una alteración pre-existente de la función renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves, que en algunos casos no respondían a una antibioterapia intensiva. Si se utiliza el perindopril en esos pacientes, se aconseja una supervisión regular de la fórmula sanguínea (recuento de glóbulos blancos) y los pacientes deben ser advertidos de señalar cualquier signo de infección (por ejemplo: dolor de garganta, fiebre).

Hipersensibilidad/angioedema:

Rara vez se ha señalado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora, incluyendo el perindopril. Esta reacción puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En tales casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con perindopril y observar al paciente hasta la desaparición completa de los síntomas. Cuando el edema sólo afecta a la cara y los labios, la evolución es en general regresiva sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han demostrado ser útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede resultar en una obstrucción de las vías respiratorias. Se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado con una inyección subcutánea de adrenalina 1/1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o tomar otras medidas que liberen las vías respiratorias. La frecuencia de angiodemas señalada es más elevada en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado a la administración de un inhibidor de la enzima convertidora pudieran tener un mayor riesgo de presentar un angioedema con un tratamiento por inhibidor de la enzima convertidora.

Un angioedema intestinal ha sido raramente señalado en pacientes tratados con un inhibidor de la enzima convertidora. Estos pacientes presentaron dolores abdominales (con o sin náuseas o vómitos); en ciertos casos no estuvo precedido de un angioedema facial y los niveles de la C-1 esterasa eran normales. El diagnóstico fue efectuado por un escán abdominal, ecografía, o durante cirugía y los síntomas desaparecieron al cesar el tratamiento por IEC. El angioedema intestinal debe ser parte del diagnóstico diferencial en caso de dolor abdominal en pacientes bajo IEC.

Reacciones anafilactoides durante desensibilización:

Se han señalado casos aislados de reacciones anafilactoides prolongadas, amenazando la vida del paciente, con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los inhibidores de la enzima convertidora deben ser utilizados con precaución en pacientes alérgicos tratados para desensibilización y evitados en aquellos que reciban una inmunoterapia con venenos (suero anti-veneno).

No obstante, estas reacciones pueden ser evitadas interrumpiendo de manera transitoria el tratamiento con el inhibidor de la enzima convertidora durante por lo menos 24 horas en los pacientes que requieran tanto un tratamiento por inhibidor de la enzima convertidora como una desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Raramente, los pacientes tratados con IEC han presentado reacciones anafilactoides que pueden ser fatales, durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad por adsorción con sulfato de dextrano. Estas reacciones pueden ser

evitadas en los pacientes suspendiendo transitoriamente el tratamiento por IEC antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados:

Se han señalado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad (por ejemplo AN 69®) y tratados con un IEC. Se debe utilizar otro tipo de membrana de diálisis u otra clase de agente antihipertensivo en estos pacientes.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio:

La combinación de perindopril con diuréticos ahorradores de potasio o sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Relacionadas con indapamida:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad:

Se han señalado casos de fotosensibilidad con los diuréticos tiazídicos o relacionados. Si una reacción de fotosensibilidad ocurre durante el tratamiento, se

recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesaria la administración de un diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas del sol y de los UVA artificiales.

Interacciones:

Común a perindopril e indapamida:

Uso concomitante desaconsejado

+ Litio

Durante la administración concomitante de litio con IECAs se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los IECAs. No se recomienda el uso asociado de perindopril e indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo

+ Baclofeno

Aumento del efecto antihipertensor. Monitorizar la presión arterial y la función renal, y adaptar la posología del antihipertensivo si es necesario.

+ Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico a altas dosis)

Cuando los IEC son administrados simultáneamente con los AINS (tales como el ácido acetilsalicílico utilizado como antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 y los AINS no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. La administración concomitante de IEC y AINS puede resultar en un aumento en el riesgo de la agravación de la función renal, incluyendo un riesgo de insuficiencia renal aguda y en un aumento de la potasemia, especialmente en pacientes con una alteración preexistente de la función renal. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes debe estar bien hidratados y se debe tomar medidas para controlar la función renal al principio del tratamiento y después periódicamente.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta

+ Antidepresivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos

Aumentan el efecto antihipertensor y el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

+ Corticoides, tetracosactida

Disminución del efecto antihipertensor (retención hidrosalina debida a los corticoides).

+ Otros antihipertensivos

El uso de otros medicamentos antihipertensivos con perindopril/indapamida podría producir un efecto hipotensor adicional.

Relacionadas con perindopril:

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Usos concomitantes desaconsejados

+ Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, solos o asociados), potasio (sales de)

Los IECAs atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, ej. espironolactona, triamtereno, o amilorida, suplementos de potasio, o sustitutos que contienen sales de potasio pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.

Uso concomitante que requiere precaución especial de empleo

+ Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes) descrito con captopril y enalapril:

La utilización de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfonamidas hipoglucemiantes.

La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejoría de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requerimientos de insulina).

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta

+ Alopurinol, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides (vía sistémica) o procainamida:

La administración concomitante con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina puede conllevar un mayor riesgo de leucopenia.

+ Anestésicos

Los IECAs pueden potenciar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos.

+ Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

Cuando existe un tratamiento previo con diuréticos a altas dosis, puede producirse hipovolemia y riesgo de hipotensión, al iniciar el tratamiento con perindopril.

+ Oro

Reacciones nitritoides (síndromes incluyendo el flush facial, náuseas, vómitos e hipotensión) ha sido señaladas raramente en pacientes que recibían inyecciones de oro (aurotiomalato de sodio) y un IEC (incluyendo perindopril) concomitantemente.

Relacionadas con indapamida:

Usos concomitantes que requieren precauciones especiales de empleo

+ Fármacos que inducen torsades de pointes

Debido al riesgo de hipopotasemia, la indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen torsades de pointes, tales como, los antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); los antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amilsuprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); otros fármacos tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.

+ Fármacos que reducen los niveles de potasio: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.

+ Digitálicos

La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Vigilancia de la potasemia y del ECG y, si es necesario, volver a considerar el tratamiento.

Usos concomitantes que se deben tener en cuenta

+ Metformina

Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa.

No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 micromoles/litro) en la mujer.

+ Medios de contraste yodados

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados.

Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.

+ Calcio (sales de)

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.

+ Ciclosporina

Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: perindopril y diuréticos, Código ATC: C09BA04

Preterax es la asociación del perindopril, sal de arginina, un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina, y de la indapamida, un diurético clorosulfonamida. Sus propiedades farmacológicas derivan de las de cada uno de los componentes considerados por separado, añadidas a las debidas a la acción aditiva de los dos productos asociados.

Mecanismo de acción:

Relacionado con Preterax:

Preterax produce una sinergia aditiva de los efectos antihipertensores de los dos componentes.

Relacionado con perindopril:

Perindopril es un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (IECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora; además el enzima estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal y por otro lado la degradación de la bradiquinina, una sustancia vasodilatadora, en heptapéptidos inactivos.

Sus efectos son:

- Disminución de la secreción de aldosterona.
- Elevación de la actividad de la renina plasmática, con eliminación de la autorregulación negativa ejercida por la aldosterona.
- Disminución de las resistencias periféricas totales con una acción preferente sobre el lecho vascular en el músculo y en el riñón, sin que dicha disminución se acompañe de retención hidrosalina o taquicardia refleja, cuando se administra de forma prolongada.

La acción antihipertensiva del perindopril se manifiesta también en los pacientes con concentraciones de renina baja o normal.

El perindopril actúa por medio de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos son inactivos.

El perindopril reduce el trabajo del corazón:

- Por efecto vasodilatador venoso, probablemente debido a cambios en el metabolismo de las prostaglandinas: disminución de la precarga.
- Por disminución de las resistencias periféricas totales: reducción de la poscarga.

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han puesto de relieve:

- Una disminución de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y derecho.
- Una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales.
- Un aumento del gasto cardiaco y una mejoría del índice cardiaco.
- Un incremento del flujo sanguíneo regional en el músculo.

Asimismo, también mejoran las pruebas de esfuerzo.

Relacionado con indapamida:

Con respecto a la presión arterial, las diferencias medias estimadas entre los 2 grupos en la población aleatorizada fueron respectivamente de -5,8 mmHg (IC 95% (-7,9, -3,7), $p < 0,001$) para la presión arterial sistólica y de -2,3 mmHg (IC95% (-3,6, -0,9), $p = 0,0004$) para la presión arterial diastólica, en favor del grupo perindopril/indapamida.

Relacionados con perindopril:

Perindopril es activo en todos los estadios de la hipertensión arterial: leve, moderada o grave; se observa una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tanto en decúbito como de pie.

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una toma única y se mantiene como mínimo durante 24 horas.

El bloqueo residual del enzima convertidor de angiotensina a las 24 horas es elevado: se sitúa alrededor del 80%.

En los pacientes que responden, la tensión arterial se normaliza al cabo de un mes de tratamiento y se mantiene sin taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no se acompaña de efecto rebote de la hipertensión arterial.

El perindopril posee propiedades vasodilatadoras y de restablecimiento de la elasticidad de los grandes troncos arteriales, corrige los cambios histomorfométricos de las arterias de resistencia y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda.

En caso de necesidad, la adición de un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo.

La asociación de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina y de un diurético tiazídico disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el diurético solo.

Relacionados con indapamida:

La indapamida, en monoterapia, ejerce un efecto antihipertensor que se prolonga durante 24 horas. Este efecto aparece a dosis a las cuales las propiedades diuréticas son mínimas.

Su actividad antihipertensiva está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y con una disminución de las resistencias vasculares periféricas totales y arteriolares.

Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

Por encima de una cierta dosis, se alcanza una meseta de efecto antihipertensor con los diuréticos tiazídicos y afines, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. En caso de que el tratamiento no resulte eficaz, no hay que aumentar las dosis.

Por otro lado, se ha demostrado en el hipertenso que la indapamida a corto, medio y largo plazo:

- No afecta al metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL,
- No afecta al metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos.

Datos de ensayos clínicos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Altitude (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes

mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

3.4.15. DELTAFLUORENE®

Expediente : 40785
Radicado : 2016046448
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.75mg de dexametasona alcohol.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia corticosteroide

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de las mismas, psiconeurosis severa, pacientes con tuberculosis activa o sistémica, infecciones agudas incluyendo herpes zoster y herpes simple. Vacunaciones con bacilos vivos. Hipersensibilidad a la dexametasona. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave. Diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, uremia y en personas ancianas. Los pacientes con tuberculosis caseosa deben ser observados cuidadosamente y recibir quimioprofilaxis si la terapia con corticosteroides es prolongada.

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 y advertencias.
- Información para prescribir Versión CCSI V2.1-LRC-15-Diciembre-2015.Revisión Marzo de 2.016

Nuevas precauciones y advertencias:

La dexametasona se debe usar con precaución en insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, infecciones, insuficiencia renal crónica, uremia y en personas ancianas. Los pacientes con tuberculosis caseosa deben ser observados cuidadosamente y recibir quimioprofilaxis si la terapia con corticoides es prolongada.

Similarmente los pacientes que reciben corticoides son más susceptibles a infecciones y los síntomas pueden enmascarse hasta que se llega a un estadio avanzado. Los esteroides deben ser usados con cuidado en colitis ulcerativa no específica, absceso u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, hipertensión y miastenia gravis.

Durante la terapia prolongada de corticoides, los pacientes deben ser observados regularmente y en particular chequear hipertensión, glucosuria, hipocalcemia, alteraciones gástricas y cambios neurológicos.

Debe disminuirse la ingesta del sodio y aportarse suplementos de potasio. El monitoreo de la ingesta y excreta de líquidos o el chequeo del peso puede llevar a detectar la retención de líquidos; el dolor en la espalda puede significar osteoporosis; los niños están en riesgo de incrementar la presión intracraneana; y las infecciones deben de tratarse como una emergencia. Los pacientes deberían llevar tarjetas o brazaletes, explicando con detalle su terapia con corticoides.

En la malaria cerebral, un estudio doble-ciego demostró que el uso de corticosteroides está relacionado con la prolongación del coma y una alta incidencia de neumonía y sangrado gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden activar la amebiasis latente. Por lo tanto, se recomienda que la amebiasis latente o activa sean excluidas antes del inicio de la terapia con corticosteroides en cualquier paciente que hubiere pasado algún tiempo en los trópicos o en cualquier paciente con diarrea de origen desconocido.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata posterior subcapsular, glaucoma con posible daño del nervio óptico, y puede aumentar las posibilidades de infección ocular secundaria debido a hongos o virosis agregadas.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía que puede llevar a desordenes visuales, incluyendo pérdida de la agudeza visual. El uso prolongado de glucocorticoides incluso a dosis bajas puede causar coriorretinopatía. Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha ó feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo / beneficio.

Fue relatado embolismo graso como posible complicación del hipercortisolismo. Los pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo y aquellos con cirrosis hepática, presentan una sensibilidad aumentada a los efectos de los corticosteroides.

La administración conjunta de barbitúricos, fenitoína o rifampicina puede favorecer el metabolismo y disminuir los efectos de los corticoides. La respuesta a los anticoagulantes puede estar disminuida y en algunas ocasiones favorecerse por los corticoides. La administración concomitante de corticoides o de diuréticos que disminuyen el potasio tales como tiazidas o furosemida puede causar una pérdida excesiva de potasio.

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:

- Información para prescribir Versión CCSI V2.1-LRC-15-Diciembre-2015.Revisión Marzo de 2.016
- Modificación de Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

Precauciones y advertencias:

La dexametasona se debe usar con precaución en insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, infecciones, insuficiencia renal crónica, uremia y en personas ancianas. Los pacientes con tuberculosis caseosa deben ser observados cuidadosamente y recibir quimiopprofilaxis si la terapia con corticoides es prolongada.

Similarmente los pacientes que reciben corticoides son más susceptibles a infecciones y los síntomas pueden enmascarse hasta que se llega a un estadio avanzado. Los esteroides deben ser usados con cuidado en colitis ulcerativa no específica, absceso u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, hipertensión y miastenia gravis.

Durante la terapia prolongada de corticoides, los pacientes deben ser observados regularmente y en particular chequear hipertensión, glucosuria, hipocalcemia, alteraciones gástricas y cambios neurológicos.

Debe disminuirse la ingesta del sodio y aportarse suplementos de potasio. El monitoreo de la ingesta y excreta de líquidos o el chequeo del peso puede llevar a detectar la retención de líquidos; el dolor en la espalda puede significar osteoporosis; los niños están en riesgo de incrementar la presión intracraneana; y

las infecciones deben de tratarse como una emergencia. Los pacientes deberían llevar tarjetas o brazaletes, explicando con detalle su terapia con corticoides.

En la malaria cerebral, un estudio doble-ciego demostró que el uso de corticosteroides está relacionado con la prolongación del coma y una alta incidencia de neumonía y sangrado gastrointestinal.

Los corticosteroides pueden activar la amebiasis latente. Por lo tanto, se recomienda que la amebiasis latente o activa sean excluidas antes del inicio de la terapia con corticosteroides en cualquier paciente que hubiere pasado algún tiempo en los trópicos o en cualquier paciente con diarrea de origen desconocido.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata posterior subcapsular, glaucoma con posible daño del nervio óptico, y puede aumentar las posibilidades de infección ocular secundaria debido a hongos o virosis agregadas.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía que puede llevar a desordenes visuales, incluyendo pérdida de la agudeza visual. El uso prolongado de glucocorticoides incluso a dosis bajas puede causar coriorretinopatía.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha ó feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo / beneficio.

Fue relatado embolismo graso como posible compli-cación del hipercortisolismo. Los pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo y aquellos con cirrosis hepática, presentan una sensibilidad aumentada a los efectos de los corticosteroides.

La administración conjunta de barbitúricos, fenitoína o rifampicina puede favorecer el metabolismo y disminuir los efectos de los corticoides. La respuesta a los anticoagulantes puede estar disminuida y en algunas ocasiones favorecerse por los corticoides. La administración concomitante de corticoides o de diuréticos que disminuyen el potasio tales como tiazidas o furosemida puede causar una pérdida excesiva de potasio.

3.4.16. FISOPRED®

Expediente : 224439
Radicado : 2016053446
Fecha : 03/05/2016

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 15 de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 0.1g de Prednisolona base 0,1 g

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Agente antiinflamatorio o inmunosupresor

Contraindicaciones: En procesos infecciosos sistémicos de cualquier etiología e hipersensibilidad conocida a la prednisolona, diabetes mellitus. Todas las precauciones que se recomiendan para el empleo de la hidrocortisona son también aplicables a la prednisolona. El uso prolongado de corticosteroides puede producir supresión y atrofia de las glándulas suprarrenales, así como una marcada disminución en la secreción de corticotropina. La suspensión súbita del tratamiento con corticosteroides puede causar la aparición de insuficiencia adrenocortical aguda, la suspensión del tratamiento con corticosteroide deberá hacerse en forma gradual. Debe usarse con precaución en pacientes con daño en la función hepática ya que pueden llegar a requerir dosis menores, igualmente en pacientes con osteoporosis, especialmente en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con diabetes mellitus, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CCSI V2.1 - LRC 15 de Diciembre de 2.015. Revisión Febrero de 2.016

Nuevas precauciones y advertencias:

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía que puede llevar a desordenes visuales, incluyendo pérdida de la agudeza visual. El uso prolongado de glucocorticoides incluso a dosis bajas puede causar coriorretinopatía.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha ó feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo / beneficio.

Precauciones:

El uso prolongado de corticosteroides puede producir supresión y atrofia de las glándulas suprarrenales, así como una marcada disminución de la secreción de corticotropina. La suspensión súbita del tratamiento con corticosteroides puede causar la aparición de insuficiencia adrenocortical aguda. Se puede presentar debilidad muscular y mioartralgias que pueden persistir de tres a seis meses después de haber discontinuado el tratamiento. La duración del tratamiento y la dosis parecen ser factores muy importantes en la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como en la respuesta al estrés.

La administración de dosis altas de corticosteroides puede causar elevación de la presión arterial, retención de sodio y agua y aumento de la excreción de potasio. La retención de líquidos debe vigilarse diariamente a través del peso corporal.

La prednisolona debe usarse con precaución en pacientes con daño en la función hepática, ya que pueden llegar a requerir dosis menores a las indicadas.

Se debe tener precaución cuando se usan corticosteroides en los pacientes que presentan osteoporosis, especialmente en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con diabetes mellitus. En caso de que esté indicado el uso de corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o prueba de tuberculina positiva, es necesario llevar a cabo una estrecha observación ya que podría ocurrir una reactivación de la enfermedad. En caso de que estos pacientes requieran una terapia prolongada a base de corticosteroides, deberán recibir quimiopprofilaxis

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:

- Información para prescribir versión CCSI V2.1 - LRC 15 de Diciembre de 2.015. Revisión Febrero de 2.016
- Modificación de Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía que puede llevar a desordenes visuales, incluyendo pérdida de la agudeza visual. El uso prolongado de glucocorticoides incluso a dosis bajas puede causar coriorretinopatía.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha ó feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo / beneficio.

Precauciones:

El uso prolongado de corticosteroides puede producir supresión y atrofia de las glándulas suprarrenales, así como una marcada disminución de la secreción de corticotropina. La suspensión súbita del tratamiento con corticosteroides puede causar la aparición de insuficiencia adrenocortical aguda. Se puede presentar debilidad muscular y mioartralgias que pueden persistir de tres a seis meses después de haber descontinuado el tratamiento. La duración del tratamiento y la dosis parecen ser factores muy importantes en la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como en la respuesta al estrés.

La administración de dosis altas de corticosteroides puede causar elevación de la presión arterial, retención de sodio y agua y aumento de la excreción de potasio. La retención de líquidos debe vigilarse diariamente a través del peso corporal.

La prednisolona debe usarse con precaución en pacientes con daño en la función hepática, ya que pueden llegar a requerir dosis menores a las indicadas.

Se debe tener precaución cuando se usan corticosteroides en los pacientes que presentan osteoporosis, especialmente en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con diabetes mellitus. En caso de que esté indicado el uso de corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o prueba de tuberculina positiva, es necesario llevar a cabo una estrecha observación ya que podría ocurrir una reactivación de la enfermedad. En caso de que estos pacientes requieran una terapia prolongada a base de corticosteroides, deberán recibir quimioprofilaxis.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. CRIZOTINIB

Radicado : 16046374
 Fecha : 05/05/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Crizotinib

frente al comunicado emitido por la (MHRA) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

Lo anterior teniendo en cuenta que en noviembre de 2015 la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHPRA) adiciona medidas preventivas en pacientes tratados con Crizotinib, debido a informes graves de Insuficiencia cardiaca.

Dentro de la información se describen casos graves e incluso mortales de insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con crizotinib. La agencia reguladora del Reino Unido tras una revisión de datos de ensayos clínicos e informes de la práctica clínica ha llegado a la conclusión de que este efecto secundario es común (es decir, se produce en entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 pacientes que toman crizotinib).

Hasta el 25 de febrero de 2015 alrededor de 14.700 pacientes en todo el mundo han recibido crizotinib, cuarenta casos de insuficiencia cardíaca han sido reportados posterior a su comercialización. En la mayoría de los casos la insuficiencia cardiaca ocurrió dentro de 1 mes de iniciar el tratamiento con crizotinib, algunos pacientes afectados no tenían trastornos cardíacos preexistentes. Los informes incluyen algunos casos con evidencia de mejoría de la sintomatología insuficiencia cardiaca con la suspensión del medicamento y reaparición de los síntomas cuando se reintroduce la medicación.

Por otra parte en la agencia española se describe un estudio realizado en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), (n=1.669) se observó que un total de 19 personas (1,1%) en tratamiento con crizotinib desarrollaron algún grado de insuficiencia cardiaca. En 8 de los 19 casos (0,5%) la insuficiencia cardiaca fue de grado 3 ó 4 y 3 (0,2%) pacientes tuvieron un desenlace mortal.

Durante la experiencia post-comercialización del medicamento (a fecha de 25 de febrero de 2015) se estima que más de 14.700 pacientes han sido tratados con crizotinib, habiéndose notificado insuficiencia cardiaca en 40 pacientes (tasa de notificación 0,27%). La mayoría de los casos de insuficiencia cardiaca tuvieron lugar durante el primer mes de tratamiento. En 15 de los 40 pacientes se produjo un desenlace mortal. Se han identificado 7 casos en los que los síntomas de insuficiencia cardiaca se resolvieron tras la suspensión definitiva del tratamiento con crizotinib. En 3 de ellos, tales síntomas reaparecieron cuando se volvió a administrar el tratamiento, en 3 pacientes no se identificaron trastornos cardiacos que pudieran actuar como factor de confusión (antecedentes clínicos, comorbilidades o medicación concomitante).

En el artículo de la doctora Fukuizumi se describe un caso raro en el que se produjo la insuficiencia renal aguda e insuficiencia cardíaca congestiva después de la administración de crizotinib y en el que se requirió la modificación del manejo. Debido a que la elevación plasmática del Péptido natriurético tipo B y los derrames pleurales fueron reversibles al suspender el crizotinib dichos efectos fueron atribuidos al uso del mismo.

Por esta razón el análisis y propuestas por el grupo de Farmacovigilancia son:

- Se recomienda incluir en las advertencias el riesgo de Insuficiencia Cardíaca la cual puede presentarse en pacientes con o sin antecedentes cardiovasculares
- Se debe vigilar a los pacientes con o sin trastornos cardíacos preexistentes en tratamiento con Crizotinib por si presentan signos y síntomas de fallo cardíaco (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas, se debe considerar la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento según sea pertinente

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Crizotinib, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Incluir en las advertencias:

- El riesgo de Insuficiencia Cardíaca la cual puede presentarse en pacientes con o sin antecedentes cardiovasculares
- Vigilar a los pacientes con o sin trastornos cardíacos preexistentes en tratamiento con Crizotinib por si presentan signos y síntomas de fallo cardíaco (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas, se debe considerar la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento según sea pertinente

3.6.2. ZIDOVUDINA, ESTAVUDINA Y DIDANOSINA

Radicado : 16046371
Fecha : 05/05/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente al comunicado emitido por la (EMA) Agencia Europea de Medicamentos, respecto a los medicamentos que contienen como principio activo zidovudina, estavudina y didanosina.

Lo anterior teneindo en cuenta que los productos que contienen como principio activo inhibidores nucleosidicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa, específicamente, zidovudina, estavudina y didanosina son medicamentos usados en el tratamiento por

infección del virus inmunodeficiencia humana VIH. La retrotranscriptasa convierte el RNA del virus en DNA proviral que es incorporado en un cromosoma de las células del huésped; los inhibidores disponibles de dicha enzima son análogos nucleosídicos/nucleotídicos o inhibidores no nucleosídicos.

Los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa evitan la infección de las células susceptibles, pero no erradican el virus en aquellas que ya tienen integrado DNA proviral, los análogos nucleosídicos y nucleotídicos deben penetrar en las células y ser fosforilados para generar sustratos sintéticos para la enzima, dentro de este grupo de medicamentos se encuentran zidovudina, estavudina y didanosina.

La zidovudina, es un análogo timidínico sintético con potente actividad in vitro contra diversos retrovirus que incluyen VIH-1, VIH-2 y virus linfotrópicos T humanos I y II.

La estavudina es un inhibidor de retrotranscriptasa, análogo timidínico sintético activo in vitro contra VIH-1 y VIH-2, a diferencia del monofosfato de zidovudina, el monofosfato de estavudina no se acumula en la célula y la etapa cinético limitante de la activación al parecer se localiza en la generación del monofosfato. A semejanza de la zidovudina, la estavudina es más potente en células activadas.

La didanosina es un análogo nucleosídico purínico que muestra actividad contra VIH-1, VIH-2 y otro retrovirus que incluye HTLV-1.

La toxicidad selectiva de dichos fármacos depende de su capacidad de inhibir la retrotranscriptasa de VIH sin inhibir las polimerasas de DNA de la célula hospedadora, como resultado, los efectos tóxicos importantes que surgen frecuentemente con esta categoría de fármacos son consecuencia parcial de la inhibición de la síntesis de DNA mitocondrial, dichos efectos tóxicos comprenden anemia, granulocitopenia, lipodistrofia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. La acidosis láctica con hepatomegalia y esteatosis hepática o sin ellas es una complicación rara pero que puede ser mortal.

Por otra parte la La toxicidad selectiva de los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa radica en su mecanismo de acción, por ende los efectos tóxicos importantes que surgen frecuentemente con esta categoría de fármacos son consecuencia parcial de la inhibición de la síntesis de DNA mitocondrial, dentro de estos efectos, se encuentra particularmente la acidosis láctica con hepatomegalia y esteatosis hepática que con o sin ella es una complicación rara pero que puede ser mortal, que surge con el uso de estavudina, zidovudina y didanosina. De la misma forma sucede con el síndrome de lipodistrofia descrito en los pacientes que reciben terapia antirretroviral para la infección del VIH, en estudios recientes se asoció con alteración en la función mitocondrial de los adipocitos y se evidenció únicamente con las sustancias que poseen un alto riesgo de toxicidad mitocondrial, es decir, zidovudina, estavudina y posiblemente didanosina.

Por esta razón el análisis y propuestas por el grupo de Farmacovigilancia son:

- Se recomienda incluir dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo zidovudina, estavudina o didanosina el riesgo de presentar acidosis láctica.
- Se recomienda incluir dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo zidovudina, estavudina o didanosina el riesgo de presentar síndrome de lipodistrofia o redistribución de la grasa corporal.
- Se debe continuar con el proceso de farmacovigilancia tanto activa como pasiva con los medicamentos que contienen los principios activos citados en este informe.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo zidovudina, estavudina y didanosina, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Incluir dentro de las advertencias:

- Riesgo de presentar acidosis láctica.
- Riesgo de presentar síndrome de lipodistrofia o redistribución de la grasa corporal.

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.8.1. ACLIDINIO 340 µg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 12 µg

Expediente : 20099306
Radicado : 2015126838
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
Fabricante : Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Composición:

0,400 mg equivalentes a una dosis liberada de 396 microgramos de bromuro de aclidinio equivalente a 340 microgramos de aclidinio, 0,012 mg equivalentes a una dosis liberada de 11,8 microgramos de fumarato de formoterol dihidratado

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o al excipiente

Precauciones y advertencias:

- No se debe usar para tratar el asma.
- En caso de presentarse broncoespasmo paradójico debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.
- No usar para tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.
- Puede producir incrementos en la frecuencia del pulso y presión arterial, cambios electrocardiográficos (ECG) tales como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QTc en algunos pacientes. Si ocurren dichos efectos, es posible que se requiera discontinuar el tratamiento.
- Úsese con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares severos y tiroxiosis.
- Se pueden observar efectos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia con dosis altas de agonistas β 2-adrenérgicos. La hipocalcemia es por lo general transitoria y no requiere suplementación. En pacientes con EPOC severa, la hipocalcemia puede ser potencializada por hipoxia y tratamiento concomitante

Úsese con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas asociadas a Duaklir® Genuair® fueron similares a las de los componentes individuales. Dado que Duaklir® Genuair® contiene aclidinio y formoterol, es de esperar que ocurran el tipo y severidad de reacciones adversas asociadas a cada uno de los componentes de Duaklir® Genuair®.

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Duaklir® Genuair® fueron nasofaringitis (7.9%) y dolor de cabeza (6.8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas:

El programa de desarrollo clínico de Duaklir® Genuair® se llevó a cabo en pacientes con EPOC moderada o severa. Un total de 1222 pacientes fueron tratados con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas se basan en tasas crudas de incidencia observadas con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos en el análisis combinado de estudios clínicos Fase III aleatorizados, placebo-controlados de por lo menos seis meses de duración.

La frecuencia de reacciones adversas se definió usando las siguientes estipulaciones: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se basan en la experiencia con aclidinio/formoterol y los componentes individuales.

Tabla 1
(SOC)

Reacciones medicamentosas adversas según frecuencia y clase orgánica sistémica

Frecuencia	SOC	Reacción
Frecuentes $\geq 1\%$ a $< 10\%$		
	Infecciones e infestaciones:	Nasofaringitis ³ , infección del tracto urinario ¹ , sinusitis ² , absceso dental ¹
	Trastornos psiquiátricos:	Insomnio ² , ansiedad ²
	Trastornos del sistema nervioso:	Cefalea ³ , mareo ³ , temblor ²
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Tos ³
	Trastornos gastrointestinales:	Diarrea ³ , náuseas ³ , boca seca ²
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	Mialgia ² , espasmos musculares ²

	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Edema periférico ³
	Investigaciones:	Creatin fosfoquinasa sanguínea aumentada ¹
Infrecuentes ≥0.1% a <1%		
	Trastornos del metabolismo y nutrición:	Hipokal emia ³ , hiperglicemia ³
	Trastornos psiquiátricos:	Agitación ³
	Trastornos del sistema nervioso:	Disgeusia ³
	Trastornos oftálmicos:	Visión borrosa ²
	Trastornos cardíacos:	Taquicardia ² , QTc prolongado en el ECG ² , palpitaciones ³
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Disfonía ² , irritación faríngea ³
	Trastornos gastrointestinales:	Estomatitis ³
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Erupción cutánea ³ , prurito ³
	Trastornos renales y urinarios:	Retención urinaria ³
	Investigaciones:	Aumento de la presión arterial ³
Raras ≥0.01% a <0.1%		
	Trastornos del sistema inmune:	Hipersensibilidad ⁴

	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Broncoespasmo, incluyendo paradójico ⁴
Desconocidas		
	Trastornos del sistema inmune:	Angioedema ⁴ ,
	Trastornos cardíacos:	Angina pectoris ⁴

¹ Reacciones adversas observadas con aclidinio/formoterol, pero no reportadas para los componentes individuales.

² Reacciones adversas observadas con aclidinio/formoterol y reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales.

³ Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero reportadas con aclidinio/formoterol 340/12 microgramos a una incidencia menor o comparable a la del placebo.

⁴ Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con aclidinio/formoterol 340/12 microgramos; categoría de frecuencia de acuerdo a los componentes individuales.

Interacciones:

Productos medicinales para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Duaklir® Genuair® con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos y/o agonistas β_2 - adrenérgicos de acción prolongada puede conducir a un aumento potencial en los efectos anticolinérgicos y no se recomienda.

No se han realizado estudios formales in vivo de interacción medicamentosa con Duaklir® Genuair®. Duaklir® Genuair® se ha usado concomitantemente con otros productos medicinales para EPOC, incluyendo broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de acción corta, metilxantinas y esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

Interacciones metabólicas

Estudios in vitro han mostrado que no es de esperar que aclidinio o sus metabolitos, a la dosis terapéutica, causen interacciones con medicamentos que tengan como sustrato la P-glicoproteína (P-gp) o fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas. Formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 a concentraciones terapéuticamente relevantes.

Tratamiento hipokalémico

El tratamiento concomitante con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potencializar el posible efecto hipokalémico de los agonistas β 2-adrenérgicos; por lo tanto, se recomienda tener precaución en su uso concomitante.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β 2-adrenérgicos. Si se requiere usar bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas oftálmicas), se prefieren los bloqueadores beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque también se deben administrar con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas

Duaklir® Genuair® se debe administrar con precaución a pacientes que estén recibiendo tratamiento con productos medicinales conocidos por prolongar el intervalo QTc, tales como inhibidores de monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos, debido a que la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular puede ser potencializada por estos productos medicinales. Los fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo incrementado de arritmias ventriculares.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es una inhalación de 340 microgramos /12 microgramos dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la tarde.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo más pronto posible, y la siguiente dosis a la hora usual. No se debe administrar doble dosis para reponer una dosis olvidada.

Población anciana:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

Daño renal:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño renal.

Daño hepático:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño hepático.

Población pediátrica:

El uso de Duaklir® Genuair® no es relevante en niños y adolescentes.

Método de administración:

Para uso inhalado.

Se deben dar instrucciones a los pacientes sobre el uso correcto del producto. Por favor, consulte la sección Instrucciones para el Uso donde encontrará instrucciones detalladas. Se debe recomendar a los pacientes que las lean cuidadosamente.

Vía de administración: Inhalada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016010046 generada por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.4.7., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto Doc ID-003011948 versión 1.0. 2015
- Información para prescribir Doc ID-003011935. Versión 1.0 Clave: 1-2015

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

Composición: 0,400 mg de bromuro de aclidinio micronizado equivalentes a una dosis liberada de 396 microgramos de bromuro de aclidinio equivalentes a 340 microgramos de aclidinio + 0,012 mg de fumarato de formoterol dihidratado micronizado equivalentes a una dosis liberada de 11,8 microgramos de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o al excipiente

Precauciones y advertencias:

- No se debe usar para tratar el asma.
- En caso de presentarse broncoespasmo paradójico debe interrumpirse el tratamiento y considerar otros tratamientos.
- No usar para tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.
- Puede producir incrementos en la frecuencia del pulso y presión arterial, cambios electrocardiográficos (ECG) tales como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QTc en algunos pacientes. Si ocurren dichos efectos, es posible que se requiera discontinuar el tratamiento.
- Úsese con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares severos y tiroxiosis.
- Se pueden observar efectos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia con dosis altas de agonistas β 2-adrenérgicos. La hipocalcemia es por lo general transitoria y no requiere suplementación. En pacientes con EPOC severa, la hipocalcemia puede ser potencializada por hipoxia y tratamiento concomitante
- Úsese con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas asociadas a Duaklir® Genuair® fueron similares a las de los componentes individuales. Dado que Duaklir® Genuair® contiene aclidinio y formoterol, es de esperar que ocurran el tipo y severidad de reacciones adversas asociadas a cada uno de los componentes de Duaklir® Genuair®.

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente con Duaklir® Genuair® fueron nasofaringitis (7.9%) y dolor de cabeza (6.8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas:

El programa de desarrollo clínico de Duaklir® Genuair® se llevó a cabo en pacientes con EPOC moderada o severa. Un total de 1222 pacientes fueron tratados con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas se basan en tasas crudas de incidencia observadas con Duaklir® Genuair® 340 microgramos /12 microgramos

en el análisis combinado de estudios clínicos Fase III aleatorizados, placebo-controlados de por lo menos seis meses de duración.

La frecuencia de reacciones adversas se definió usando las siguientes estipulaciones: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se basan en la experiencia con aclidinio/formoterol y los componentes individuales.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas según frecuencia y clase orgánica sistémica (SOC)

Frecuencia	SOC	Reacción
Frecuentes $\geq 1\%$ a $< 10\%$		
	Infecciones e infestaciones:	Nasofaringitis ³ , infección del tracto urinario ¹ , sinusitis ² , absceso dental ¹
	Trastornos psiquiátricos:	Insomnio ² , ansiedad ²
	Trastornos del sistema nervioso:	Cefalea ³ , mareo ³ , temblor ²
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Tos ³
	Trastornos gastrointestinales:	Diarrea ³ , náuseas ³ , boca seca ²
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	Mialgia ² , espasmos musculares ²
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:	Edema periférico ³
	Investigaciones:	Creatin fosfoquinasa sanguínea aumentada ¹

Infrecuentes ≥0.1% a <1%		
	Trastornos del metabolismo y nutrición:	Hipokalemia ³ , hiperglicemia ³
	Trastornos psiquiátricos:	Agitación ³
	Trastornos del sistema nervioso:	Disgeusia ³
	Trastornos oftálmicos:	Visión borrosa ²
	Trastornos cardíacos:	Taquicardia ² , QTc prolongado en el ECG ² , palpitaciones ³
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Disfonía ² , irritación faríngea ³
	Trastornos gastrointestinales:	Estomatitis ³
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Erupción cutánea ³ , prurito ³
	Trastornos renales y urinarios:	Retención urinaria ³
	Investigaciones:	Aumento de la presión arterial ³
Raras ≥0.01% a <0.1%		
	Trastornos del sistema inmune:	Hipersensibilidad ⁴
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:	Broncoespasmo, incluyendo paradójico ⁴
Desconocidas		

	Trastornos del sistema inmune:	Angioedema ⁴ , reacción anafiláctica ⁴
	Trastornos cardíacos:	Angina pectoris ⁴

¹Reacciones adversas observadas con acilidinio/formoterol, pero no reportadas para los componentes individuales.

²Reacciones adversas observadas con acilidinio/formoterol y reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales.

³Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero reportadas con acilidinio/formoterol 340/12 microgramos a una incidencia menor o comparable a la del placebo.

⁴Reacciones adversas reportadas para por lo menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con acilidinio/formoterol 340/12 microgramos; categoría de frecuencia de acuerdo a los componentes individuales.

Interacciones:

Productos medicinales para EPOC

No se ha estudiado la coadministración de Duaklir® Genuair® con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos y/o agonistas β2- adrenérgicos de acción prolongada puede conducir a un aumento potencial en los efectos anticolinérgicos y no se recomienda.

No se han realizado estudios formales in vivo de interacción medicamentosa con Duaklir® Genuair®. Duaklir® Genuair® se ha usado concomitantemente con otros productos medicinales para EPOC, incluyendo broncodilatadores β2-adrenérgicos de acción corta, metilxantinas y esteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

Interacciones metabólicas

Estudios in vitro han mostrado que no es de esperar que acilidinio o sus metabolitos, a la dosis terapéutica, causen interacciones con medicamentos que tengan como sustrato la P-glicoproteína (P-gp) o fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas. Formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 a concentraciones terapéuticamente relevantes.

Tratamiento hipokalémico

El tratamiento concomitante con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potencializar el posible efecto

hipokalémico de los agonistas β 2-adrenérgicos; por lo tanto, se recomienda tener precaución en su uso concomitante.

Bloqueadores β -adrenérgicos

Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β 2-adrenérgicos. Si se requiere usar bloqueadores β -adrenérgicos (incluyendo gotas oftálmicas), se prefieren los bloqueadores beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque también se deben administrar con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas

Duaklir® Genuair® se debe administrar con precaución a pacientes que estén recibiendo tratamiento con productos medicinales conocidos por prolongar el intervalo QTc, tales como inhibidores de monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos, debido a que la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular puede ser potencializada por estos productos medicinales. Los fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo incrementado de arritmias ventriculares.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es una inhalación de 340 microgramos /12 microgramos dos veces al día, una vez en la mañana y una vez en la tarde.

Si se omite una dosis, se debe administrar lo más pronto posible, y la siguiente dosis a la hora usual. No se debe administrar doble dosis para reponer una dosis olvidada.

Población anciana:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

Daño renal:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño renal.

Daño hepático:

No se requieren ajustes de la dosis para pacientes con daño hepático.

Población pediátrica:

El uso de Duaklir® Genuair® no es relevante en niños y adolescentes.

Método de administración:

Para uso inhalado.

Se deben dar instrucciones a los pacientes sobre el uso correcto del producto. Por favor, consulte la sección Instrucciones para el Uso donde encontrará instrucciones detalladas. Se debe recomendar a los pacientes que las lean cuidadosamente.

Vía de administración: Inhalada

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.2.0.0.N70

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para prescribir Doc ID-003011948 versión 1.0. 2015

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No. 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.8.2. DAUNOXOME®

Expediente : 20094954
Radicado : 2015083427/2015127741
Fecha : 19/04/2016
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Gilead Sciences, Inc -Baxter Oncology GmbH

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2016010860 generada por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.3. , para continuar con la aprobación de declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo daunorubicina liposomal citrato.

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

3.8.3. SAXENDA® 6 mg/mL

Expediente : 20094683
 Radicado : 2015080780 / 2015100216 / 2016034870
 Fecha : 25/06/2015
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
 Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 6.0 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones de uso:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina.

Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución. No se cuenta con experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV NYHA, y, por lo tanto, Saxenda® no se recomienda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de la alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso.
- con insuficiencia renal severa.
- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con liraglutida. Se debe informar a los pacientes las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Colelitiasis y colecistitis:

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes en placebo. El hecho de la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis explica parcialmente la tasa superior con Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de colelitiasis y colecistitis.

Enfermedad tiroidea:

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad tiroidea.

Ritmo cardíaco:

Se observó un aumento en el ritmo cardíaco en los estudios clínicos. La significancia clínica del aumento en el ritmo cardíaco con Saxenda® es incierta, especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular, como resultado de la limitada experiencia clínica en estos pacientes. Se debe monitorear el ritmo cardíaco a intervalos regulares consistente con las prácticas clínicas habituales. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de aumento en el ritmo cardíaco (palpitaciones o sensación de latidos acelerados cuando se está en reposo). En los pacientes que experimentan un aumento sostenido clínicamente relevante en el ritmos cardíaco en reposo, se debe suspender el tratamiento con Saxenda®.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2:

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2:

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Reacciones gastrointestinales adversas:

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderadas, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección:

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desapareció durante el tratamiento continuo.

Taquicardia:

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Interacciones:

Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa:

Liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones medicamentosas farmacocinéticas relacionadas el citocromo P450 (CYP) y unión a la proteína plasmática.

Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa:

El leve retraso en el vaciado gástrico con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no mostraron ninguna demora en la absorción clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con liraglutida 1.8 mg. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para liraglutida 1.8 mg y 3 mg, (paracetamol ABC_{0-300 min}). Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de los productos medicinales orales concomitantes.

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas de baja solubilidad o índice terapéutico estrecho tal como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Saxenda® en pacientes en warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no cambió la exposición general de paracetamol después de una dosis individual de 1000 mg. Paracetamol $C_{máx}$ disminuyó un 31% y $t_{máx}$ promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó un 38% y el $t_{máx}$. Promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el $t_{máx}$. No cambió. No se requieren ajustes a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una dosis individual de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; $C_{máx}$ disminuyó un 31%. El t_{max} promedio de digoxina disminuyó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril:

La administración de una dosis individual de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%; $C_{máx}$ disminuyó un 27%. El $t_{máx}$ promedio de lisinopril se retrasó as de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de lisinopril.

Dosificación y grupo etario:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1

	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad):

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Población pediátrica:

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de reposición contra la Resolución No. 2016002064 con el fin de que se revoque el Artículo Primero y Artículo Segundo de la Resolución mencionada anteriormente, mediante la cual se negó la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto del producto Saxenda y en su lugar, proceda a conceder la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Saxenda® 6mg/mL solución inyectable y aprobar el inserto profesional del producto versión LCA000basado en el CCDS V2.0 allegado mediante radicado No. 2015100216 de 4 de Agosto de 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta los argumentos presentados por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 6.0 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones de uso:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina.

Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución. No se cuenta con experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV NYHA, y, por lo tanto, Saxenda® no se recomienda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,

- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de la alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso.
- con insuficiencia renal severa.
- con insuficiencia hepática severo.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con liraglutida. Se debe informar a los pacientes las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Colelitiasis y colecistitis:

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes en placebo. El hecho de la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis explica parcialmente la tasa superior con Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de colelitiasis y colecistitis.

Enfermedad tiroidea:

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad tiroidea.

Ritmo cardíaco:

Se observó un aumento en el ritmo cardíaco en los estudios clínicos. La significancia clínica del aumento en el ritmo cardíaco con Saxenda® es incierta, especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular, como resultado de la limitada experiencia clínica en estos pacientes. Se debe monitorear el ritmo cardíaco a intervalos regulares consistente con las prácticas clínicas

habituales. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de aumento en el ritmo cardíaco (palpitaciones o sensación de latidos acelerados cuando se está en reposo). En los pacientes que experimentan un aumento sostenido clínicamente relevante en el ritmo cardíaco en reposo, se debe suspender el tratamiento con Saxenda®.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2: Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2:

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática

documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Reacciones gastrointestinales adversas:

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderadas, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección:

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desapareció durante el tratamiento continuo.

Taquicardia:

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Interacciones:

Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa:

Liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicado en interacciones medicamentosas farmacocinéticas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y unión a la proteína plasmática.

Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa:

El leve retraso en el vaciado gástrico con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no mostraron ninguna demora en la absorción clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con liraglutida 1.8 mg. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para liraglutida 1.8 mg y 3 mg, (paracetamol ABC_{0-300 min}). Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de los productos medicinales orales concomitantes.

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas de baja solubilidad o índice terapéutico estrecho tal como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Saxenda® en pacientes en warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no cambió la exposición general de paracetamol después de una dosis individual de 1000 mg. Paracetamol C_{máx.} disminuyó un 31% y t_{máx.} promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. C_{máx.} de atorvastatina disminuyó un 38% y el t_{máx.} Promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. C_{máx.} de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el t_{máx.} No cambió. No se requieren ajustes a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una dosis individual de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; $C_{máx}$ disminuyó un 31%. El $t_{máx}$ promedio de digoxina disminuyó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril:

La administración de una dosis individual de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%; $C_{máx}$ disminuyó un 27%. El $t_{máx}$ promedio de lisinopril se retrasó as de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de lisinopril.

Dosificación y grupo etario:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad):

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Población pediátrica:

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión LCA000 basado en el CCDS V2.0, para el producto de la referencia.

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

3.8.4. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 2014169260 / 2016035952
Fecha : 18/03/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited-

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta:

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

- En combinación con una estatina o con estatina y otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, con ezetimiba), o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes con intolerancia a las estatinas, o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes en quienes las estatinas no son un tratamiento clínicamente apropiado.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

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

Contraindicaciones: Ninguna

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015044732,

mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que el producto para el cual se solicita la aprobación, se encuentra registrado en dos países de referencia en el momento en que se llevo a cabo la sesión de la sala especializada, estos países son: Estados Unidos y Unión Europea. Por lo tanto la información presentada cumple con los requerimientos establecidos en la norma sanitaria. Adicionalmente a la fecha el producto ha sido aprobado en otros países de referencia como: Canadá, Japón, Suiza, en donde la evaluación por parte de las autoridades sanitarias se basó en los mismos estudios clínicos sometidos en la solicitud inicial.
- Que la información presentada específicamente los estudios Fase III sometidos inicialmente y los resultados actualizados de los estudios requeridos por la Comisión si demuestran la eficacia, utilidad, conveniencia y seguridad del producto y que la respuesta presentada mediante radicado 2015091155, cumple satisfactoriamente con lo requerido.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con el alcance realizado al recurso de reposición de la referencia mediante radicado 2016062988.

3.8.5. CYRAMZA

Expediente : 20098782
Radicado : 2015121006 / 2016020693
Fecha : 19/02/2016
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Ramucirumab 10mg/mL

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa

Presentaciones:

Vial de 500 mg/50mL
Vial de 100 mg/10mL

Indicaciones:

Cyramza En combinación con Paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gástrico- esofágica avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con Fluoropirimidina o platino

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o algún componente de Cyramza

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2016005073, mediante la cual se niega la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, en el sentido de indicar:

- Que hubo una indebida motivación del acto administrativo por cuanto no son claras las razones y motivos de la negación, ni tampoco es claro como se realiza la valoración del expediente, cuando el solicitante hizo una solicitud por una indicación y la sala la estudia y se pronuncia por dos indicaciones.
- Que hubo violación del derecho de defensa por cuanto la sala omitieron requerir a Eli Lilly Interamericana INC para que allegara la información necesaria que respaldara la evaluación farmacológica del producto.
- Que hubo violación del principio de legalidad por cuanto el INVIMA debió establecer la forma correcta de las normas que sustentan la negación, y no como ocurrió en el presente caso donde se hace referencia a conceptos no regulados por la Ley, y sobre los cuales la misma Comisión no define.
- Que la decisión del INVIMA no hizo un análisis de fondo del producto por cuanto, se encuentra aprobado en todos los países de referencia a los que hace mención del Decreto 677.

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

3.8.6. RASAPARK

Expediente : 20090203
 Radicado : 2015027300 / 2015135675 / 2016045254
 Fecha : 08/04/2016
 Interesado : Novamed S.A
 Fabricante : CI Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada tableta contiene Rasagilina mesilato equivalente rasagilina 1 mg

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. CYSTADANE

Radicado : 16047052
 Expediente : 20046793
 Fecha : 06/05/2016
 Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora excluir de forma inmediata el siguiente medicamento, de cualquier tipo de listado de medicamentos Vitales No Disponibles:

Nombre del medicamento	Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración	Norma farmacológica	Registro sanitario
Cystadane	Betania anhidra (Trimetilglicina)	Polvo	1g	8.2.7.0.N30	INVIMA 2015M-0016425

Lo anterior teniendo en cuenta que el INVIMA expidió el Registro Sanitario numero INVIMA 2015M-0016425 para el producto Cystadane 1g Polvo, cuya composición es Betania anhidra 1g, a favor de Orphan Europe SARL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el medicamento Trimetilglicina (Betahína Anhidra) Polvo 1 g , 180 g se encuentran en el listado de medicamentos vitales no disponibles y que las presentaciones de Trimetilglicina (Betaina anhidra) x 1 g cursa con Registro Sanitario vigente y no se dispone de reporte de no disponibilidad del medicamento, por lo anterior la sala considera retirar del listado de Medicamentos Vitales no Disponibles este medicamento. Se recuerda la obligatoriedad al INVIMA del reporte de la no comercialización temporal o definitiva de estos medicamentos según Decreto 843 de 2016

3.10.2. CYSTAGON 150 mg

Radicado : 16047063
 Expediente : 20084209

Fecha : 05/06/2016
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora excluir de forma inmediata el siguiente medicamento, de cualquier tipo de listado de medicamentos Vitales No Disponibles:

Nombre del medicamento	Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración	Norma farmacológica	Registro sanitario
Cystagon	Cisteamina	Cápsulas dura	150mg	21.4.1.0.N 30	INVIMA 2015M- 0016655

Lo anterior teniendo en cuenta que el INVIMA expidió el Registro Sanitario numero INVIMA 2015M-0016655 para el producto Cystagon cápsulas 1g Polvo, cuya composición es Cisteamina 150mg, a favor de Orphan Europe SARL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el medicamento Cisteamina Cápsula 50 mg, 150 mg se encuentra en el listado de medicamentos vitales no disponibles y que las presentaciones de Cisteamina en cápsulas de 150 mg cursa con Registro Sanitario vigente y no se dispone de reporte de no disponibilidad del medicamento, por lo anterior la Sala considera retirar del Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles este medicamento. Se recuerda la obligatoriedad al Invima del reporte de la no comercialización temporal o definitiva de estos medicamentos según Decreto 843 de 2016

3.10.3. OCTANATE 250UI, 500UI y 1000UI

Radicado : 16050568
Fecha : 16/05/2016

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

- Explicar por qué en los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI comercializados en Colombia no se declara que estos productos contienen factor de Von Willebrand FvW como se indica en el Octanate comercializado por Europa.

Rta: De acuerdo con radicado el 12058893 el interesado confirma que su producto contiene el factor Von Willebran dado que es un producto natural

- Ordenar que se ajuste a la indicación de los productos Octanate 250UI, 500UI y 1000UI a la autorizada en el país de origen de acuerdo con el inserto y no se permita que en Colombia se indique para la Hemofilia Adquirida.

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

3.10.4. VOLIBRIS® 5mg
VOLIBRIS® 10mg

Radicado : 16050534
Fecha : 16/05/2016
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Indicar cual es el argumento legal y/o clínico para que la Comisión Revisora hubiera negado la adición de la indicación de riesgo de falla clínica por Hipertensión Arterial Pulmonar Crónica para el producto Volibris, cuyo principio activo es Ambrisentán, cuando este es utilizado en combinación con Tadalafilo.
- Indicar si, de comprobarse que los estudios clínicos realizados con el principio activo Ambrisentán en combinación con Tadalafilo son lo suficientemente robustos para demostrar utilidad, seguridad o conveniencia en la indicación propuesta, La Comisión Revisora del INVIMA podría recomendar la aprobación de dicha indicación.

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

3.10.5. COAGIL VII®

Radicado : 16035510

Fecha : 12/04/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se revoque el concepto establecido en el Acta No. 9 de 2014 nuemral 3.83.1, por la cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto COAGIL® con expediente 20059932, debido a que se cuenta con información técnico científica que demuestra reacciones adversas serias, y que en agencia sanitarias internacionales como las de Chile y Peru donde el producto pretendio ingresar, las autoridades sanitarias negaron o declararon el abandono de las solicitudes del registro sanitario correspondiente.

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

3.11. CONSULTAS

3.11.1. WARFARINA 5 mg TABLETAS

Radciado : 16050876
Expedeinte : 20096037
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El Grupo de articulación y apoyo técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos de la Comisión Revisora realizar de inmediato llamado a Revisión de Oficio al medicamento Warfarina 5 mg tabletas con expediente 20096037 con registro INVIMA 2015M-0016414.

Lo anterior teniendo en cuenta que el medicamento presenta fallas en la calidad, seguridad y eficacia que ponen en peligro la salud de quien consume este producto según lo establecido en los literales a, b y c, del artículo 100 del decreto 677 de 1995, específicamente por:

1. Resultados analíticos no conformes del medicamento Warfarina 5 mg Tabletetas
2. Perdida de BPM del laboratorio Fabricante QUIMICA PATRICK LTDA.

Con el fin de subsanar las anteriores fallas de calidad seguridad y eficacia en el medicamento WARFARINA 5 mg Tabletetas, el peticionario debe presentar:

1. Toda la documentación establecida en el Decreto 677 de 1995 Artículo 22, para dos (2) lotes industriales consecutivos de producto terminado, con el fin de verificar el método de fabricación, las metodologías de análisis del Ingrediente Farmacéutico Activo y del producto terminado de acuerdo a lo establecido en alguna de las Farmacopeas oficiales vigentes en Colombia (Art. 22 Parágrafo Primero Decreto 677/1995) y presentar los resultados de los estudios de estabilidad natural, que lleve realizados a la fecha con la obligatoriedad de allegar a esta Dirección los resultados finalizados.
2. Presentar contrato o contratos de acuerdo a lo establecido en el Decreto 677 de 1995 y el Informe 32 de la OMS capítulo 8, acogido por la Resolución N° 3083 de 1995, donde se especifique claramente la siguiente información:
 - Nombre del medicamento en Denominación Común Internacional (DCI), forma farmacéutica y concentración.
 - Nombre y domicilio del fabricante.
 - Nombre y domicilio del titular.
 - Control de Calidad: Debe estar claramente definido dentro del contrato, el o los responsable(s) del control de calidad de los análisis de materias primas (principio activo, excipientes, materiales de envase y empaque), producto en proceso y producto terminado. Así, como el responsable de la liberación de los lotes de producto terminado. En caso de ser diferente, el laboratorio que realiza el control de calidad del que fabrica, deberá existir el respectivo contrato de control de calidad.
 - Indicar el lugar donde se encontrará el Batch record original y las muestras de retención, en la cantidad establecida en la Guía de Análisis del INVIMA, incluyendo la cantidad suficiente para realizar al menos dos (2) análisis completos de calidad.
 - El responsable de realizar los estudios de estabilidad acelerados, naturales y los estudios de estabilidad de seguimiento (“ongoing”), con su domicilio.
 - Deberá contener la periodicidad de realización de las Auditorias de calidad del contratante al contratista.
 - Indicar la disposición final de los productos y/o materiales rechazados.
3. Finalmente y considerando las serias fallas de calidad presentados en el producto se solicita a la honorable Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se le solicite allegar los estudios de Bioequivalencia de acuerdo a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio al medicamento Warfarina 5 mg tabletas con expediente 20096037 con registro INVIMA 2015M-0016414, con el fin de verificar que las condiciones de

comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y evaluar el riesgo detectado sobre la comercialización del mismo.

3.11.2. RADICADO 15094225

Fecha : 09/09/2015
Interesado : Fabrifarma S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Para el trámite y obtención de un Registro Sanitario de medicamentos que contengan dentro de sus principios activos Bilis de Buey es necesario realizar evaluación farmacológica, teniendo en cuenta que es un activo que ya se encuentra aprobado en normas farmacológicas, cuenta con un amplio historial de uso ya que en el mercado se encuentran varios productos que lo contienen por ejemplo el Stamyl Grageas.
- Dado el caso que sea necesaria esta evaluación farmacológica, que documentación debe allegar y cuál sería la tarifa a pagar.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debido a que la bilis de buey es un producto biológico debe surtir el trámite de evaluación farmacológica previa solicitud de registro sanitario, según concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2011, numeral 3.11.19.

3.11.3. RADICADO 16037762

Fecha : 18/04/2016
Interesado : Acopel

El interesado, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información científica acerca del uso del medicamento Evolocumab (Repatha) como de una nueva opción terapéutica para pacientes con hipercolesterolemia.

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

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. ARAVA® TABLETAS RECUBIERTAS 20 mg ARAVA® TABLETAS RECUBIERTAS 100 mg

Expediente: 230658 – 230660

Radicado: 2015093172 - 2015093173

Fecha: 2015/07/24

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante primera parte del Acta No. 22 de 2015, numeral 3.13.1 en el sentido de recomendar aprobar el Inserto Arava® - Leflunomida Versión CCDS V20 - LRC 09 de Junio 2015. Revisión Junio 2015; en lugar del inserto e información para prescribir consignados en dicha acta.

3.12.2. COFACT

Expediente : 20097563

Radicado : 2015109390

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.3.7., en el sentido de indicar que se aprueba:

Composición:

Ingredientes	Unidades	Cantidad
Activos		
Factor de Coagulación II	(U.I.)/mL	14-35
Factor de Coagulación VII	(U.I.)/mL	7-20
Factor de Coagulación IX	(U.I.)/mL	25
Factor de Coagulación X	(U.I.)/mL	14-35

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Norma Farmacológica: 17.5.0.0N10

3.12.3. TOLNAFTATO 1%

Expediente : 20107141
Radicado : 2016036580

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.5.1., en el sentido de complementar indicando la Norma Farmacológica 13.1.3.0.N10, para el producto de la referencia.

3.12.4. VACUNA DE LA HEPATITIS B (rADN)

Expediente : 20076154
Radicado : 2014047425

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.3.1., en el sentido de corregir la forma farmaceutica del producto, siendo lo correcto suspensión inyectable y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.5. GILENYA®

Expediente: 20032912
Radicado: 2015157387

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 06 del 2016, numeral 3.13.6., en el sentido de indicar que el Radicado corresponde al 2015157387 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.6. PAU-13C Hp®

Expediente : 20102615
Radicado : 16038411
Fecha : 19/04/2015
Interesado : Carbone 13 S.A.S.

Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se complemente el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.9., debido a que la Sala no se pronunció respecto al inserto y las instrucciones de uso del producto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que su solicitud fue resuelta mediante concepto emitido en el Acta No. 14 de 2016, numeral 3.12.6.

3.12.7. KOVALTRY 250, 500, 1000, 2000, 3000

Expediente: 20095495

Radicado: 2015089363

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.3.9., en el sentido de indicar que la norma farmacológica del producto es 17.5.0.0.N10 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.8. RETIGEL 0,05% GEL

Expediente: 25370

Radicado: 2015077221

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.7.3., en el sentido de indicar que la norma farmacológica del producto es 13.1.14.0.N10 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.9. DOL END 325 mg

Expediente : 20107017

Radicado : 2016035271

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.6.4., en el sentido de aclarar que la norma farmacológica para el producto de la referencia corresponde a 19.4.0.0.N10.

3.12.10. KIDCAL POLVO CON DHA

Expediente : 20081939
Radicado : 2014111418
Fecha : 2014/09/03
Interesado : Farma De Colombia S.A.
Fabricante : Quibi S.A.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 del 2015, numeral 3.12.2, en el sentido de negar la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia puesto que el interesado aclara que el grupo etario es para niños mayores de 4 años por tanto no puede ser clasificado como medicamento sino como Suplemento Dietario

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que los trámites con radicados 2013084392, 2015171097, 2015159780 / 2016031897, 2015168160, 2015168146, 15115069 y 2015093635 se encuentran en estudio por parte de la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos dietarios, una vez se obtenga la respuesta por parte de la sala mencionada se procederá a conceptuar cada uno de los radicados.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.8, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 16 de junio de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

