

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02

SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

26 Y 27 DE ENERO DE 2017

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.7. RESPUESTA A REVISIONES DE OFICIO
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.13. INSERTOS
 - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 29 de 2016

Acta No. 30 de 2016

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1. HEXAXIM

Expediente : 20072153
Radicado : 2016112800
Fecha : 17/08/2016
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico purificado $\geq$ de 20,0 UI; Toxoide tetánico purificado $\geq$ 40,0 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25,0 microgramos, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25,0 microgramos; Virus de poliomielitis (inactivado) Tipo 1 (Mahoney) 40,0 UD, Virus de poliomielitis inactivado Tipo 2 (MEF-1) 8,0 UD, Virus de poliomielitis inactivado Tipo 3 (Saukett) 32,0 UD; Antígeno de superficie de Hepatitis B 10,0 microgramos; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 microgramos) 12,0 microgramos.

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Hexaxim es una vacuna. Hexaxim ayuda a proteger contra la difteria, contra la tos ferina, contra la hepatitis B, contra la poliomielitis y contra enfermedades graves

provocadas por el haemophilus influenzae de tipo b. Hexaxim se administra a niños desde las seis semanas de edad.

Contraindicaciones: No use hexaxim si su hijo/a:

Ha tenido una reacción alérgica (hipersensibilidad):

„« a una vacuna antidifterica, antitetánica, contra la tos ferina (cualquier vacuna que proteja contra la tos ferina), contra la hepatitis b, antipoliomielítica o contra HIB.

„« a cualquiera de los otros ingredientes indicados en la sección composición.

Tiene una temperatura moderada o alta o una enfermedad aguda (fiebre, dolor de garganta, tos, resfriado, gripe, etc.) Es posible que la vacunación con hexaxim deba ser pospuesta hasta que su hijo/a se sienta mejor. Ha padecido encefalopatía (lesiones cerebrales) en los 7 días siguientes a una dosis de una vacuna contra la tos ferina (a celular o de célula entera). Sufre de una afección progresiva o enfermedad grave que afecte el cerebro (trastorno neurológico progresivo, encefalopatía progresiva) y el sistema nervioso o sufre de epilepsia no controlada.

Precauciones y advertencias:

Precauciones especiales de uso: informe a su médico antes de la vacunación si su hijo/a:

Es alérgico/a (hipersensible) al glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina o polimixina b, dado que estas sustancias se usan durante el proceso de fabricación. Sigue un tratamiento que suprime sus defensas inmunitarias o si su hijo/a presenta una inmunodeficiencia: en estos casos, la respuesta inmunitaria a la vacuna puede verse disminuida. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar.

Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

Sufre de deficiencia renal crónica (enfermedad de los riñones). Si su hijo ha presentado síndrome de guillain-barre (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenía toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso, deberá ser evaluada por el médico, sufre de esclerosis múltiple (incluyendo trastornos visuales, hormigueo, parálisis facial, adormecimiento o debilidad de los músculos, problemas de coordinación y equilibrio). Su médico evaluará el beneficio potencial que ofrece la vacunación. Tiene algún problema con la sangre que provoque fácilmente amoratamiento o sangrado por largo tiempo tras pequeños cortes. El médico le aconsejara si su hijo/a debe recibir o no hexaxim. Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertúsico:

„« Fiebre, temperatura de 40 o c o más en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.

„« Sincope o estado similar al ¡shock¡ con algún episodio de hipotonia¡hiporreactividad (disminución de energía) en las 48 horas siguientes a la vacunación.

„« Llanto persistente e inconsolable más de 3 horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.

„« Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

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 posología
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 11/2015
- Resumen de características de producto versión 11/2015

Nuevas posología:

Posología y forma de administración Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o de tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento. Cuando se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, Hexaxim se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las seis semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra la hepatitis B. Vacunación de refuerzo: Después de una vacunación primaria de dos dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo. Después de vacunación primaria de tres dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo. Las dosis de refuerzo deben administrar al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacunación y según las recomendaciones oficiales. Debe administrarse al menos, una dosis de la vacuna contra Hib.

Además:

En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de refuerzo de una vacuna contra la hepatitis B. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo. Después de las tres dosis de un esquema de vacunación del PAI de la

OMS con Hexaxim (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, debe administrarse una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Debe administrarse al menos, una dosis de refuerzo de la vacuna contra la poliomielitis. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo. Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B en el nacimiento, Hexaxim o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib se puede administrar como dosis de refuerzo después de tres dosis de vacunación primaria. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo en individuos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib asociada con una vacuna monovalente contra la hepatitis B. Otra población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hexaxim en niños mayores de 24 meses de edad. Forma de administración La vacunación debe realizarse por vía intramuscular (IM). Los lugares de inyección recomendados son preferentemente el área anterolateral superior del muslo y el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad).

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

Nuevas reacciones adversas:

a- Resumen del perfil de seguridad En estudios clínicos en individuos que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente notificadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de inyección.

Se ha observado una reactividad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

b- Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Eventos adversos en los estudios clínicos notificados durante el uso comercial

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes:	Anorexia (apetito disminuido)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy raras	Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta (EHH)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección Irritabilidad Fiebre (temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de inyección Fiebre (temperatura corporal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Raras	Hinchazón extensa de un miembro [†]

Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

† Ver sección c

c-Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de un miembro: Se han notificado en niños reacciones extensas en el lugar de inyección (>50 mm), incluyendo hinchazón extensa de la extremidad que se extiende desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones comienzan en las 24-72 horas posteriores a la vacunación y pueden estar asociadas con eritema, calor, sensibilidad, dolor en el lugar de inyección y remiten espontáneamente en el plazo de 3-5 días. El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacunas que contengan tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras las dosis 4ª y 5ª.

d- Reacciones adversas potenciales (es decir las reacciones adversas que han sido informadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de Hexaxim pero no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

- Se ha informado neuritis braquial y Síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico
- Se ha notificado después de la vacunación con vacunas que contengan el antígeno de la hepatitis B neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple)
- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Una reacción edematosa simple o bilateral de los miembros inferiores puede ocurrir tras la inmunización con vacunas que contengan *Haemophilus influenzae* tipo b. Si esta reacción se produce, sucede principalmente después de las inyecciones primarias y se observa en las primeras horas siguientes a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes.

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

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 posología**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 11/2015**
- **Resumen de características de producto versión 11/2015**

Nuevas posología:

Posología y forma de administración Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consiste en dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o de tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas), de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Todos los esquemas de vacunación, incluyendo el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden aplicarse independientemente de si se ha administrado o no una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento. Cuando se ha

administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, Hexaxim se puede utilizar como dosis adicional de vacuna contra la hepatitis B a partir de las seis semanas de edad. Si se requiere una segunda dosis de vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, se debe utilizar una vacuna monovalente contra la hepatitis B. Vacunación de refuerzo: Después de una vacunación primaria de dos dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo. Después de vacunación primaria de tres dosis con Hexaxim, debe administrarse una dosis de refuerzo. Las dosis de refuerzo deben administrarse al menos 6 meses después de la última dosis de la primovacuna y según las recomendaciones oficiales. Debe administrarse al menos, una dosis de la vacuna contra Hib.

Además:

En ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, es necesario administrar una dosis de refuerzo de una vacuna contra la hepatitis B. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo. Después de las tres dosis de un esquema de vacunación del PAI de la OMS con Hexaxim (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de la vacuna contra la hepatitis B al nacimiento, debe administrarse una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Debe administrarse al menos, una dosis de refuerzo de la vacuna contra la poliomielitis. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo. Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B en el nacimiento, Hexaxim o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib se puede administrar como dosis de refuerzo después de tres dosis de vacunación primaria. Hexaxim puede utilizarse como dosis de refuerzo en individuos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna pentavalente DTaP-IPV/Hib asociada con una vacuna monovalente contra la hepatitis B. Otra población pediátrica No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hexaxim en niños mayores de 24 meses de edad. Forma de administración La vacunación debe realizarse por vía intramuscular (IM). Los lugares de inyección recomendados son preferentemente el área anterolateral superior del muslo y el músculo deltoides en niños mayores (posiblemente a partir de los 15 meses de edad).

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

Nuevas reacciones adversas:

a- Resumen del perfil de seguridad En estudios clínicos en individuos que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente notificadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de inyección.

Se ha observado una reactogenicidad ligeramente más alta después de la primera dosis en comparación con las subsiguientes dosis.

b- Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Eventos adversos en los estudios clínicos notificados durante el uso comercial

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes:	Anorexia (apetito disminuido)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy raras	Reacciones hipotónicas o episodios de hipotonía-hiporrespuesta (EHH)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección Irritabilidad Fiebre (temperatura corporal $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Frecuentes	Induración en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de inyección Fiebre (temperatura corporal $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$)
	Raras	Hinchazón extensa de un miembro [†]

Reacciones adversas provenientes de notificaciones espontáneas

† Ver sección c

c-Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de un miembro: Se han notificado en niños reacciones extensas

en el lugar de inyección (>50 mm), incluyendo hinchazón extensa de la extremidad que se extiende desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones comienzan en las 24-72 horas posteriores a la vacunación y pueden estar asociadas con eritema, calor, sensibilidad, dolor en el lugar de inyección y remiten espontáneamente en el plazo de 3-5 días. El riesgo parece depender del número de dosis anteriores de vacunas que contengan tos ferina acelular, con un mayor riesgo tras las dosis 4ª y 5ª.

d- Reacciones adversas potenciales (es decir las reacciones adversas que han sido informadas con otras vacunas que contenían uno o varios de los componentes o constituyentes de Hexaxim pero no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

- Se ha informado neuritis braquial y Síndrome de Guillain-Barré después de la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico
- Se ha notificado después de la vacunación con vacunas que contengan el antígeno de la hepatitis B neuropatía periférica (polirradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple)
- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Una reacción edematosa simple o bilateral de los miembros inferiores puede ocurrir tras la inmunización con vacunas que contengan *Haemophilus influenzae* tipo b. Si esta reacción se produce, sucede principalmente después de las inyecciones primarias y se observa en las primeras horas siguientes a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos estos eventos desaparecen espontáneamente sin dejar secuelas en las 24 horas siguientes.

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

3.4.2 M-M-R® II (VACUNA VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPION, PAROTIDITIS Y RUBEOLA)

Expediente : 19983099

Radicado : 2016162884

Fecha : 16/11/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada dosis de 0.5mL contiene:

Virus vivos atenuados de sarampión derivada de la cepa Edmonson B – 1000 TCID50/dose

Virus vivos atenuados de parotiditis de la cepa Jeryl Lynn (R) – 20000 TCID50/dose

Virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 – 1000 TCID50/dose

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Inmunizar simultáneamente contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a personas de 12 meses de edad o mayores. Existe alguna evidencia que sugiere que los niños nacidos de madres que tuvieron sarampión y que son vacunados antes del año de vida pueden no desarrollar niveles de anticuerpos consistentes cuando son posteriormente revacunados. Deben evaluarse la ventaja de la protección temprana contra la posibilidad de falla de respuesta adecuada a la reinmunización. En los niños menores de 12 meses puede fallar la respuesta al componente de sarampión de la vacuna, debido a la presencia en su circulación de anticuerpos desiguales de origen materno contra el sarampión; cuanto más pequeño sea el niño, menor será la probabilidad de seroconversión. En grupos de población aislados geográficamente o relativamente inaccesibles a los que es difícil que lleguen los programas de inmunización, y en aquellos en los que muchos de los niños menores de 15 meses pueden padecer el sarampión natural, puede ser conveniente administrar la vacuna a los menores de esa edad. Niños vacunados bajo de estas condiciones en menos de 12 meses de edad deben ser revacunados después de alcanzar de 12 a 15 meses de edad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina. No administrar m-m-r ii a mujeres embarazadas, pues aún no se conocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Si se vacuna a mujeres pospúberes, estas deben evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación. Reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene aproximadamente 25mcg de neomicina). Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección febril activa. Tuberculosis activa no tratada. Pacientes bajo terapia inmunosupresora. Esta contraindicación no es aplicable a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo como por ejemplo, en la enfermedad de Addison. Pacientes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afectan la médula ósea o el sistema linfático. Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo pacientes inmunosuprimidos en relación con el sida u otras manifestaciones clínicas de infección con virus que producen inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunológicas celulares y estados hipogamaglobulinémicos disgamaglobulinémicos. Se han reportado

casos de encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y muerte, como consecuencia directa de infección viral diseminada en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados inadvertidamente con la vacuna que contiene el virus del sarampión. Individuos con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, hasta que se demuestre su competencia inmunológica

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 092016
- Información para prescribir versión 092016

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas con el uso de M-M-R® II son las reportadas luego de la administración de las vacunas monovalentes o combinadas.

Comunes

Ardor y/o dolor tipo punzada, de corta duración en el lugar de la inyección.

Ocasionales

Generales

Fiebre (38,3°C [101°F] ó más)

Dermatológicas

Erupción, o erupción del tipo sarampión, habitualmente mínima pero puede ser generalizada.

Por lo general, entre los días 5 y 12 aparece: fiebre, erupción o ambas.

Raras

Generales

Reacciones locales leves tales como: eritema, induración y sensibilidad, dolor de garganta, malestar general, sarampión atípico, síncope, irritabilidad.

Cardiovasculares

Vasculitis

Digestivas

Parotiditis, náuseas, vómitos, diarrea.

Hematológicas, Linfáticas

Linfadenopatía regional, trombocitopenia, púrpura.

Hipersensibilidad

Reacciones alérgicas tales como máculas y pápulas en el sitio de la inyección, reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como también fenómenos relacionados tales como

edema angioneurótico (incluyendo edema periférico o facial) y espasmo bronquial, urticaria en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Musculoesqueléticas

Artralgias y/o artritis (generalmente transitorias y raramente crónicas [ver a continuación]), mialgias.

Sistema Nervioso / Psiquiátricas

Convulsiones febriles en niños, convulsiones afebriles o ataques epilépticos, cefalea, mareos, parestesia, polineuritis, polineuropatía, síndrome de Guillain-Barre, ataxia, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), mielitis transversa, meningitis aséptica (ver más adelante), encefalitis de cuerpos de inclusión por sarampión (MIBE por sus siglas en inglés). Encefalitis/encefalopatía (ver más abajo).

Respiratorias

Neumonía, Neumonitis, tos, rinitis.

Dermatológicas

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura de Henoch-Schönlein, edema hemorrágico agudo de la infancia, vesículas en el sitio de la inyección, hinchazón, prurito.

Sentidos especiales

Formas de neuritis óptica, incluyendo neuritis retrobulbar, papilitis y retinitis, parálisis oculares, otitis media, sordera nerviosa, conjuntivitis.

Urogenitales

Orquitis, epididimitis

Otros

Raramente se han informado casos de muerte por causas diversas y, en algunos casos, desconocidas, luego de la vacunación con vacunas de sarampión, parotiditis y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. En un estudio post-comercialización publicado realizado en Finlandia en 1,5 millones de niños y adultos vacunados con M-M-R® II durante 1982-1993, no se reportaron muertes ni secuelas permanentes.

Artralgia y/o artritis

La artralgia y/o artritis (generalmente transitoria y raramente crónica), y la polineuritis, son características de la rubéola de tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad de acuerdo a la edad y el sexo, siendo mayores en las mujeres adultas y menores en los niños pre-púberes.

La artritis crónica se ha asociado con la infección por rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con el virus persistente y/o con el antígeno viral aislado de los tejidos corporales. Solo raramente los receptores de la vacuna desarrollan síntomas crónicos en las articulaciones.

Luego de la vacunación en los niños, no son comunes las reacciones en las articulaciones y son, generalmente, de breve duración. En las mujeres, las tasas de incidencia para la artritis y artralgias son generalmente más altas que las observadas en niños (niños: 0-3%, mujeres: 12-20%) y las reacciones tienden a ser más marcadas y de una mayor duración.

Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En mujeres adolescentes, las reacciones parecen ser de incidencia intermedia entre las observadas en niños y en mujeres adultas. Aún en mujeres mayores (35-45 años) estas reacciones son generalmente bien toleradas y raramente interfieren con las actividades normales.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES)

Existen informes de la aparición de panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) en niños que no poseían antecedentes de sarampión de tipo salvaje pero que recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber sido el resultado de un sarampión no detectado dentro del primer año de vida o posiblemente de la vacunación de sarampión. Basados en el estimado de distribución de la vacuna de sarampión en la nación, la asociación de casos de PEES por vacunación de sarampión es de alrededor de un caso por cada millón de dosis de vacuna distribuidas. Esto es mucho menor que su asociación con el sarampión de tipo salvaje, 6-22 casos de PEES por cada millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio retrospectivo de casos controlados conducido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, sugiere que el efecto total de la vacuna de sarampión ha sido proteger contra la PEES por medio de la prevención del sarampión con su consiguiente alto riesgo de PEES.

Meningitis aséptica

Se han reportado casos de meningitis aséptica luego de la vacunación con sarampión, parotiditis y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre la cepa Urabe de vacuna parotiditis y la meningitis aséptica, no existe evidencia de asociación entre la vacuna parotiditis con la cepa Jeryl Lynn y la meningitis aséptica.

Encefalitis y encefalopatía

Se han notificado casos de encefalitis/encefalopatía aproximadamente una vez por cada 3 millones de dosis de la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola fabricada por Merck & Co., Inc. Desde 1978, la vigilancia postcomercialización indica que los efectos adversos graves como encefalitis y encefalopatía continúan siendo rara vez reportadas. El riesgo de trastornos neurológicos graves como consecuencia de la administración de la vacuna contra el virus de sarampión vivo sigue siendo mucho menor que el de la encefalitis y la encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (uno por cada mil casos notificados).

En individuos inmunocomprometidos de forma severa vacunados inadvertidamente con vacuna que contenga sarampión, se han reportado encefalitis del cuerpo de inclusión de sarampión, neumonitis y resultado fatal como consecuencia directa de la infección diseminada por el virus de la vacuna contra el sarampión (ver Contraindicaciones); La diseminación de la parotiditis y la infección por el virus de la vacuna contra la rubéola también han sido reportados.

Paniculitis

Raramente se reportó paniculitis luego de la administración de la vacuna de sarampión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la composición a la aprobada en el Registro Sanitario, ya que la concentración de uno de los componentes que se dec el documento es diferente a la aprobada en el Registro Sanitario

3.4.3 SAIZEN® 6 mg SAIZEN® 20 mg

Expediente : 20028742 / 20037076
Radicado : 2016158100 / 2016158782
Fecha : 08/11/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada mL contiene 6mg de Somatropina (R-HGH)

Cada 2,5mL contiene 20mg de Somatropina Recombinante (R-HGH)

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 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.
- En casos con evidencia de progresión o recurrencia de una lesión intracraneal subyacente, ocupante de espacio.
- Alergia conocida a la somatropina o a cualquiera de los otros componentes (sacarosa, fenol, poloxámero 188, ácido cítrico, citrato)
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.
- El tratamiento con cantidades farmacológica 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.

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:

- Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS_3.0_del 28.06.2016
-

Nuevas 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 farmacológica 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.

Nuevas advertencias y precauciones:

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. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar (ver Instrucciones para la correcta administración del preparado).

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 usan 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.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo

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:

- **Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCDS_3.0_del 28.06.2016**

Nuevas 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 farmacológica 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.

Nuevas advertencias y precauciones:

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. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar (ver Instrucciones para la correcta administración del preparado).

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 usan 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.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo

3.4.4 PENTAGLOBIN® 10 mL

Expediente : 43787
Radicado : 2016150167
Fecha : 24/10/2016
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 50mg de proteína de plasma humano: Inmunoglobulinas Humanas 95% + 38mg de Inmunoglobulina G (IGG) + 6mg de Inmunoglobulina M (IGM) + 6mg de Inmunoglobulina A (IGA)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes. Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Lo anterior con el fin de dar respuesta al llamado a revisión de oficio con Resolución No. 2016013646 del 21 de Abril de 2016, en el sentido de ajustar dichos ítems para el producto de acuerdo al Acta No. 24 de 2014.

Nuevas contraindicaciones:

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en

agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardíaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la velocidad de infusión a la unificación (Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45.).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias: realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal /h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba.

Asimismo, la Sala considera que en advertencias y precauciones especiales de usos en el ítem interferencias con ensayos serológicos debe cambiar hipoproteinemia por hiperproteinemia.

3.4.5 INTRATECT® X 100 mL

Expediente : 19972378
Radicado : 2016150165
Fecha : 24/10/2016
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 50mg de proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: IGG1 aprox 57%, igg2 aprox 37%, igg3 aprox 3%, igg4 aprox 3%)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia en sustitución en: 1. Síndrome de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas -inmunodeficiencia común variable inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de wiskott aldrich 2. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. 3. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: 1. Púrpura trombocitopénica (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. 2. Síndrome de guillain barré. 3. Enfermedad de kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Lo anterior con el fin de dar respuesta al llamado a revisión de oficio con Resolución No. 2016013651 del 21 de Abril de 2016, en el sentido de ajustar dichos ítems para el producto de acuerdo al Acta No. 24 de 2014.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IGA pueden desarrollar anticuerpos contra IGA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIG administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IGA o deficiencias de IGA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIG alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIG requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIG
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IGA.

ivig no se indica en pacientes con deficiencia selectiva de IGA donde la deficiencia de IGA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIG y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIG en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos tromboticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios tromboticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIG. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIG. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIG con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIG que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIG.

La suspensión del tratamiento con IVIG ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIG. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de ivig de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIG pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIG debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIG deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo a, b, d puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (dat, ensayo de coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIG. En adición hiponatremia relacionada con productos ivig puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la

inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de creutzfeldt-jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de creutzfeldt-jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de creutzfeldt-jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de creutzfeldt-jakob ha sido asociado con el uso de intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis a y el parvovirus b19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o parvovirus b19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacciones con otro medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la velocidad de infusión a la unificación (Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45.).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias: realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal /h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba.

Asimismo, la Sala considera que en advertencias y precauciones especiales de usos en el ítem interferencias con ensayos serológicos debe cambiar hipoproteinemia por hiperproteinemia.

3.4.6 INTRATECT® X 50 mL

Expediente : 19972381
Radicado : 2016150162
Fecha : 24/10/2016

Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (Contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: igr1 aprox 57%, IGG2 aprox 37%, IGG3 aprox 3%, IGG4 aprox 3%)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: terapia de sustitución en: síndrome de inmunodeficiencia primaria como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congenitas- inmunodeficiencia común variable-inmunodeficiencia combinada grave- síndrome de wiskott aldrich. 2. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

3. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: 1. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTL) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. 2. Síndrome de guillain barré. 3. Enfermedad de kawasaki. Transplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Lo anterior con el fin de dar respuesta al llamado a revisión de oficio con Resolución No. 2016013654 del 21 de Abril de 2016, en el sentido de ajustar dichos ítems para el producto de acuerdo al Acta No. 24 de 2014.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),

- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido

cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Intratect. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacciones con otro medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este

medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, incluyendo pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la velocidad de infusión a la unificación (Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45.).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias: realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal /h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba.

Asimismo, la Sala considera que en advertencias y precauciones especiales de usos en el ítem interferencias con ensayos serológicos debe cambiar hipoproteinemia por hiperproteinemia.

3.4.7 PENTAGLOBIN® 100 mL

Expediente : 43790
Radicado : 2016150159
Fecha : 24/10/2016
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL contiene 50mg de Proteína de plasma humano: inmunoglobulinas humanas 95% + 38mg de Inmunoglobulina G (IGG) + 6mg de Inmunoglobulina M (IGM) + 6mg de Inmunoglobulina A (IGA)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes. Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, debe evitarse la administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres (3) meses de administrada la inmunoglobulina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Lo anterior con el fin de dar respuesta al llamado a revisión de oficio con Resolución No. 2016013648 del 21 de Abril de 2016, en el sentido de ajustar dichos ítems para el producto de acuerdo al Acta No. 24 de 2014.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg

- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- Infarto del miocardio,
- Accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- Embolia pulmonar y
- Trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- Edad avanzada,
- Hipertensión,
- Diabetes mellitus y
- Una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- Pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- Pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- Pacientes con hipovolemia severa,
- Pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- Insuficiencia renal preexistente,

- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Sobrepeso,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- Edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardíaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardíaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la velocidad de infusión a la unificación (Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45.).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias: realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal /h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba.

Asimismo, la Sala considera que en advertencias y precauciones especiales de usos en el ítem interferencias con ensayos serológicos debe cambiar hipoproteinemia por hiperproteinemia.

3.4.8 PENTAGLOBIN * 50 mL

Expediente : 43789
 Radicado : 2016150169
 Fecha : 24/01/2016
 Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL contiene 50mg de proteína de plasma humano de la cual Inmunoglobulina por lo menos 95% + 38mg de Inmunoglobulina G (IGG) + 6mg de Inmunoglobulina M (IGM) + 6mg de Inmunoglobulina A (IGA)

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

Lo anterior con el fin de dar respuesta al llamado a revisión de oficio con Resolución No. 2016013647 del 21 de Abril de 2016, en el sentido de ajustar dichos ítems para el producto de acuerdo al Acta No. 24 de 2014.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias

Contraindicaciones

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con Deficiencia de IgA pueden desarrollar anticuerpos contra IgA, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos IVIg administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. Pacientes con anticuerpos para IgA o deficiencias de IgA como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con IVIG está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de

forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

IVIg no se indica en pacientes con Deficiencia selectiva de IgA donde la Deficiencia de IgA es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),
- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo.

Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg. Mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes

en riesgo, el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes pueden ser considerados.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y de forma rara hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de Coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIg. En adición hiponatremia relacionada con productos IVIg puede ocurrir. Clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad

sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Pentaglobin® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, Pentaglobin® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. Por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido asociado con el uso de Pentaglobin®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Pentaglobin a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con Pentaglobin. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un periodo de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas vivas con virus atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas vivas de virus atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

Se espera que la misma interacción mencionada para los adultos pueda ocurrir también en la población pediátrica.

Sobredosis

La sobredosis puede llevar a sobrecarga de fluidos e hiper viscosidad, particularmente en pacientes en riesgo, que incluye pacientes ancianos o pacientes con impedimento renal o cardiaco.

Población pediátrica

En la población pediátrica en riesgo, por ejemplo, con impedimento cardiaco o renal, la sobredosis puede llevar a sobrecarga de líquidos e hiper viscosidad como con otras inmunoglobulinas intravenosas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la velocidad de infusión a la unificación (Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45.).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias: realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal /h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba.

Asimismo, la Sala considera que en advertencias y precauciones especiales de usos en el ítem interferencias con ensayos serológicos debe cambiar hipoproteinemia por hiperproteinemia.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.4.9 TYKERB 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
 Radicado : 2016147772
 Fecha : 19/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de lapatinib

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína her2/neu (erbb2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobre expresan her2/neu (erbb2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando her2/neu (erbb2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

No hay datos disponibles sobre la eficacia de esta combinación referente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa o quimioterapia en esta población de pacientes.

Contraindicaciones: Tykerb está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Advertencias y precauciones: toxicidad cardiaca: tykerb ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [fevi]. Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar tykerb a pacientes con condiciones que

podrían alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con tykerb, se deberá evaluar la fevi en todas las pacientes para garantizar que tengan una fevi basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con tykerb, se deberá seguir evaluando la fevi para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

En los estudios del programa de desarrollo clínico de tykerb, se reportaron eventos cardíacos, incluyendo la disminución de la fevi, en aproximadamente 1% de los pacientes. Disminución de la fevi con sintomatología se observó en aproximadamente 0.3% de los pacientes quienes habían recibido tykerb. Sin embargo, en casos con metástasis en el estudio piloto, cuando se administró tykerb en combinación con trastuzumab, la incidencia de eventos cardíacos, incluyendo disminución de la fevi, fue más alta (7%) comparado con el brazo con tykerb solo (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables, en cuanto a la naturaleza y tipo, a aquellos previamente observados con tykerb.

Se observó un pequeño aumento en el intervalo qtc, dependiente de la concentración en un estudio no controlado, abierto, de escalamiento de dosis de tykerb en pacientes con cáncer avanzado. Se debe tener precaución si se administra tykerb a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del qtc. Estas condiciones incluyen pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia, síndrome congénito de qt largo, pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que llevan a prolongación de qt. Se debe corregir la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia antes de la administración de tykerb.

Enfermedad intersticial pulmonar y neumonitis: la terapia con tykerb ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se deberá vigilar y monitorizar a las pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Hepatotoxicidad: se ha observado hepatotoxicidad (alt o ast >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con tykerb es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada cuatro a seis semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco. Los pacientes portadores de alelos hla dqa1*02:01 y drb1*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En un estudio clínico grande, randomizado de tykerb en monoterapia (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (alt >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del ctcea del nci) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos dqa1*02:01 y drb1*07:01 fue de 8%

(1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo hla es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispánicas pero más baja (1%) en población japonesa.

Si se va a administrar tykerb a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Diarrea: se han notificado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, al administrar el tratamiento con tykerb. La diarrea puede ser grave, y se han reportado muertes. La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con tykerb, con aproximadamente el 50% de los pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por tykerb usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del ctcea del nci ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda que se instituya un tratamiento oportuno de la diarrea con antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos de diarrea severa podrían requerir la administración de líquidos y electrolitos orales o intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste más allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o discontinuación del tratamiento con tykerb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima cyp3a4: el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima cyp3a4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib.

Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas severas con lapatinib. Si hay sospecha de eritema multiforme o reacciones que ponen en peligro la vida tales como el síndrome de stevens-johnson, o necrólisis epidérmica tóxica (por ejemplo erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa), discontinuar el tratamiento con lapatinib.

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.
- Modificación de reacciones adversas

- Prospecto Internacional (IPL) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0820-s de fecha de distribución 31 de agosto de 2016.
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0820-s de fecha de distribución 31 de agosto de 2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

Cardiotoxicidad: Tyverb se ha asociado a casos de disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), por lo que se requiere cautela si se administra a pacientes con procesos que puedan afectar la función del ventrículo izquierdo. La FEVI debe evaluarse en todas las pacientes antes de iniciar el tratamiento con Tyverb para asegurarse de que la FEVI inicial se sitúa dentro de los límites normales institucionales, y debe seguir evaluándose durante el tratamiento para que no disminuya hasta un nivel inaceptable.

En los estudios del programa de desarrollo clínico de Tyverb se notificaron eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con Tyverb presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. No obstante, en el estudio pivotal, cuando se administró la combinación de Tyverb y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico, la incidencia de eventos cardíacos tales como las disminuciones de la FEVI fue mayor con la combinación (7%) que con Tyverb solo (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables en naturaleza y severidad a los ya descritos con Tyverb.

Se ha observado un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración en un estudio específico cruzado comparativo con placebo en sujetos con tumores sólidos avanzados. Se requiere cautela cuando se administre Tyverb a pacientes que han presentado o pueden presentar dicha prolongación, como las que sufren de hipopotasemia o hipomagnesemia, un síndrome del QT prolongado congénito o las que toman antiarrítmicos u otros fármacos que provocan una prolongación del QT. Es necesario corregir la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tyverb.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis: Tyverb se ha asociado a casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Se debe vigilar la aparición de síntomas indicativos de tales enfermedades en las pacientes.

Hepatotoxicidad: Se ha observado hepatotoxicidad (niveles de ALT o AST más de 3 veces el límite superior de lo normal y de bilirrubina total más de 1,5 veces superior al límite superior de lo normal) tanto en los ensayos clínicos (<1% de las pacientes) como durante el uso del producto desde su comercialización. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han registrado muertes, aunque su relación con Tyverb era dudosa. La

hepatotoxicidad puede manifestarse días después e incluso varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben monitorizar los valores indicativos de la función hepática (cifras de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el mismo y cuando lo exija el estado clínico de la paciente. Si las alteraciones de la función hepática son severas, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tyverb. Las pacientes portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del antígeno leucocitario humano (HLA) presentan un mayor riesgo de padecer hepatotoxicidad asociada al lapatinib. En un amplio ensayo clínico aleatorizado de Tyverb en monoterapia (n=1194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT más de 5 veces el límite superior de lo normal, de grado 3, según los criterios CTCAE del NCI) era del 2% (1:50); el riesgo en las portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 era del 8% (1:12) y en las no portadoras de esos alelos, del 0,5% (1:200). Los alelos del HLA que conllevan este riesgo son frecuentes en las poblaciones de raza blanca y de origen asiático, africano e hispano (del 15 al 25%), pero más raros en la población japonesa (1%).

Se recomienda reducir la dosis de Tyverb en las pacientes con disfunción hepática grave preexistente. Si la paciente presenta un cuadro de hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tyverb.

Diarrea: Se han descrito casos de diarrea normal y severa durante el tratamiento con Tyverb. La diarrea puede ser severa y se han registrado muertes. Cuando se manifiesta, suele hacerlo al inicio del tratamiento con Tyverb: en casi la mitad de las pacientes aparece en los 6 primeros días y normalmente dura de 4 a 5 días. La diarrea inducida por Tyverb no suele ser severa: menos del 10% de las pacientes presentan diarrea severa de grado 3 y menos del 1%, de grado 4, según los criterios CTCAE del NCI. La detección temprana de la diarrea y una intervención rápida son primordiales para tratarla con éxito. Se debe pedir a la paciente que comunique de inmediato cualquier cambio de hábito defecatorio. En cuanto se observen las primeras heces informes se recomienda la administración inmediata de agentes antidiarreicos como la loperamida. Los casos severos de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos o líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos (p.ej., fluoroquinolonas) (sobre todo si la diarrea dura más de 24 horas o se acompaña de fiebre o neutropenia de grado 3 o 4), y la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con Tyverb.

Reacciones cutáneas severas: Se han notificado reacciones cutáneas severas con Tyverb. Ante un presunto eritema multiforme o reacciones potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (p.ej., exantema progresivo, a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tyverb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4: Se requiere precaución a la hora de administrar lapatinib con inhibidores o inductores del CYP3A4, ya que es posible que aumente o disminuya la exposición a Tyverb, respectivamente.

Conducción y uso de máquinas: No se han llevado a cabo estudios para determinar si Tyverb afecta la capacidad para conducir un vehículo o utilizar máquinas. La farmacología de Tyverb no permite anticipar efectos nocivos en tales actividades. Al momento de evaluar la capacidad de la paciente para desempeñar tareas que requieren habilidades mentales, motoras o cognitivas, debe tenerse en cuenta su estado clínico y el perfil toxicológico de Tyverb.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Se ha evaluado la seguridad de Tyverb administrado solo o combinado con otras quimioterapias en más de 20 000 pacientes que sufrían cánceres diversos, de las cuales 198 lo recibieron en combinación con capecitabina, 149 con trastuzumab, 222 con paclitaxel, 293 con paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas) y 654 con letrozol.

Se ha empleado la siguiente convención para clasificar las reacciones según la categoría de frecuencia: Muy frecuente (igual o superior a 1/10), frecuente (igual o superior a 1/100 e inferior a 1/10), infrecuente (igual o superior a 1/1000 e inferior a 1/100), rara (igual o superior a 1/10 000 e inferior a 1/1000) y muy rara (inferior a 1/10 000).

Reacciones adversas de Tyverb en monoterapia

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Tyverb:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda ¹
¹ Se notificaron disminuciones de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes, y más del 70% de los casos fueron asintomáticos. Dichas disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 70% de los casos al suspender el tratamiento con TYVERB. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con TYVERB presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Entre los eventos adversos observados figuraban la disnea, la insuficiencia cardíaca y palpitaciones.	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea ² , que puede llegar a provocar deshidratación ³ Náuseas Vómitos
³ La mayoría de los casos de diarrea fueron de grado 1 o 2.	
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes	Hiperbilirubinemia ⁴ , hepatotoxicidad
⁴ Las elevaciones de la bilirrubina podrían deberse a la inhibición, por parte del lapatinib, de la absorción hepática a través del OATP1B1 o de la excreción biliar a través de la gpP o la BCRP.	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Exantema ² (incluye dermatitis acneiforme)
Frecuentes	Trastornos ungueales, incluida la paroniquia
Trastornos del sistema inmunitario	
Raros	Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
Trastornos generales y en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio

2 La diarrea y el exantema son generalmente de baja intensidad y no provocan la suspensión del tratamiento con Tyverb. La diarrea responde bien a medidas proactivas. El exantema es transitorio en la mayoría de los casos.

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con capecitabina

Además de las reacciones adversas observadas con Tyverb en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y capecitabina (frecuencia mayor al 5% frente a la capecitabina en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 198 pacientes.

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Piel seca

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con la combinación de Tyverb y capecitabina, pero con una frecuencia similar a la observada con la capecitabina sola.

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Eritrodisestesia palmoplantar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

Muy frecuentes	Inflamación de la mucosa
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de extremidades y lumbalgia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con trastuzumab

No se han notificado reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y trastuzumab. Se registró una mayor incidencia de toxicidad cardíaca, pero dichos eventos fueron comparables en naturaleza y severidad a los observados durante el programa de desarrollo clínico de Tyverb. Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 149 pacientes del estudio pivotal.

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con paclitaxel

Además de las reacciones adversas observadas con Tyverb en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y paclitaxel (80 mg/m² a la semana) (frecuencia > 5% frente al paclitaxel en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 222 pacientes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia Leucopenia Anemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Neuropatía periférica*
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia*

* Reacciones adversas adicionales notificadas en 293 pacientes con la combinación de Tyverb y paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas) (frecuencia > 5% frente al paclitaxel en monoterapia).

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con letrozol

Además de las reacciones adversas observadas con Tyverb en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y letrozol (frecuencia > 5% frente al letrozol en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 654 pacientes.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	Epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia Piel seca

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Tyverb a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que estas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se han enumerado según la clase de órgano, aparato o sistema del Meddra y, dentro de cada clase, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Trastornos cardíacos
Arritmias ventriculares/taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>)
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas precauciones y advertencias:

Cardiotoxicidad: Tyverb se ha asociado a casos de disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), por lo que se requiere cautela si se administra a pacientes con procesos que puedan afectar la función del ventrículo izquierdo. La FEVI debe evaluarse en todas las pacientes antes de iniciar el tratamiento con Tyverb para asegurarse de que la FEVI inicial se sitúa dentro de los límites normales institucionales, y debe seguir evaluándose durante el tratamiento para que no disminuya hasta un nivel inaceptable.

En los estudios del programa de desarrollo clínico de Tyverb se notificaron eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con Tyverb presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. No obstante, en el estudio pivotal, cuando se administró la combinación de Tyverb y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico, la incidencia de eventos cardíacos tales como las disminuciones de la FEVI fue mayor con la combinación (7%) que con Tyverb solo (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables en naturaleza y severidad a los ya descritos con Tyverb.

Se ha observado un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración en un estudio específico cruzado comparativo con placebo en sujetos con tumores sólidos avanzados. Se requiere cautela cuando se administre Tyverb a pacientes que han presentado o pueden presentar dicha prolongación, como las que sufren de hipopotasemia o hipomagnesemia, un síndrome del QT prolongado congénito o las que toman antiarrítmicos u otros fármacos que provocan una prolongación del QT. Es necesario corregir la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tyverb.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis: Tyverb se ha asociado a casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Se debe vigilar la aparición de síntomas indicativos de tales enfermedades en las pacientes.

Hepatotoxicidad: Se ha observado hepatotoxicidad (niveles de ALT o AST más de 3 veces el límite superior de lo normal y de bilirrubina total más de 1,5 veces superior al límite superior de lo normal) tanto en los ensayos clínicos (<1% de las pacientes) como durante el uso del producto desde su comercialización. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han registrado muertes, aunque su relación con Tyverb era dudosa. La hepatotoxicidad puede manifestarse días después e incluso varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben monitorizar los valores indicativos de la función hepática (cifras de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el mismo y cuando lo exija el estado clínico de la paciente. Si las alteraciones de la función hepática son severas, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tyverb. Las pacientes portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del antígeno leucocitario humano (HLA) presentan un mayor riesgo de padecer hepatotoxicidad asociada al lapatinib. En un amplio ensayo clínico aleatorizado de Tyverb en monoterapia (n=1194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT más de 5 veces el límite superior de lo normal, de grado 3, según los criterios CTCAE del NCI) era del 2% (1:50); el riesgo en las portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 era del 8% (1:12) y en las no portadoras de esos alelos, del 0,5% (1:200). Los alelos del HLA que conllevan este riesgo son frecuentes en

las poblaciones de raza blanca y de origen asiático, africano e hispano (del 15 al 25%), pero más raros en la población japonesa (1%).

Se recomienda reducir la dosis de Tyverb en las pacientes con disfunción hepática grave preexistente. Si la paciente presenta un cuadro de hepatotoxicidad severa durante el tratamiento, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tyverb.

Diarrea: Se han descrito casos de diarrea normal y severa durante el tratamiento con Tyverb. La diarrea puede ser severa y se han registrado muertes. Cuando se manifiesta, suele hacerlo al inicio del tratamiento con Tyverb: en casi la mitad de las pacientes aparece en los 6 primeros días y normalmente dura de 4 a 5 días. La diarrea inducida por Tyverb no suele ser severa: menos del 10% de las pacientes presentan diarrea severa de grado 3 y menos del 1%, de grado 4, según los criterios CTCAE del NCI. La detección temprana de la diarrea y una intervención rápida son primordiales para tratarla con éxito. Se debe pedir a la paciente que comunique de inmediato cualquier cambio de hábito defecatorio. En cuanto se observen las primeras heces informes se recomienda la administración inmediata de agentes antidiarreicos como la loperamida. Los casos severos de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos o líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos (p.ej., fluoroquinolonas) (sobre todo si la diarrea dura más de 24 horas o se acompaña de fiebre o neutropenia de grado 3 o 4), y la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con Tyverb.

Reacciones cutáneas severas: Se han notificado reacciones cutáneas severas con Tyverb. Ante un presunto eritema multiforme o reacciones potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (p.ej., exantema progresivo, a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tyverb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del CYP3A4: Se requiere precaución a la hora de administrar lapatinib con inhibidores o inductores del CYP3A4, ya que es posible que aumente o disminuya la exposición a Tyverb, respectivamente.

Conducción y uso de máquinas: No se han llevado a cabo estudios para determinar si Tyverb afecta la capacidad para conducir un vehículo o utilizar máquinas. La farmacología de Tyverb no permite anticipar efectos nocivos en tales actividades. Al momento de evaluar la capacidad de la paciente para desempeñar tareas que requieren habilidades mentales, motoras o cognitivas, debe tenerse en cuenta su estado clínico y el perfil toxicológico de Tyverb.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Se ha evaluado la seguridad de Tyverb administrado solo o combinado con otras quimioterapias en más de 20 000 pacientes que sufrían cánceres diversos, de las cuales 198 lo recibieron en combinación con capecitabina, 149 con trastuzumab, 222 con paclitaxel, 293 con paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas) y 654 con letrozol.

Se ha empleado la siguiente convención para clasificar las reacciones según la categoría de frecuencia: Muy frecuente (igual o superior a 1/10), frecuente (igual o superior a 1/100 e inferior a 1/10), infrecuente (igual o superior a 1/1000 e inferior a 1/100), rara (igual o superior a 1/10 000 e inferior a 1/1000) y muy rara (inferior a 1/10 000).

Reacciones adversas de Tyverb en monoterapia

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Tyverb:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda ¹
¹ Se notificaron disminuciones de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes, y más del 70% de los casos fueron asintomáticos. Dichas disminuciones de la FEVI se resolvieron o mejoraron en más del 70% de los casos al suspender el tratamiento con TYVERB. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con TYVERB presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. Entre los eventos adversos observados figuraban la disnea, la insuficiencia cardíaca y palpitaciones.	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:	
Infrecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis
Trastornos gastrointestinales	

Muy frecuentes	Diarrea ² , que puede llegar a provocar deshidratación ³ Náuseas Vómitos
³ La mayoría de los casos de diarrea fueron de grado 1 o 2.	
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes	Hiperbilirubinemia ⁴ , hepatotoxicidad
⁴ Las elevaciones de la bilirrubina podrían deberse a la inhibición, por parte del lapatinib, de la absorción hepática a través del OATP1B1 o de la excreción biliar a través de la gpP o la BCRP.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Exantema ² (incluye dermatitis acneiforme)
Frecuentes	Trastornos ungueales, incluida la paroniquia
Trastornos del sistema inmunitario	
Raros	Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
Trastornos generales y en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio

2 La diarrea y el exantema son generalmente de baja intensidad y no provocan la suspensión del tratamiento con Tyverb. La diarrea responde bien a medidas proactivas. El exantema es transitorio en la mayoría de los casos.

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con capecitabina

Además de las reacciones adversas observadas con Tyverb en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y capecitabina (frecuencia mayor al 5% frente a la capecitabina en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 198 pacientes.

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Piel seca

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con la combinación de Tyverb y capecitabina, pero con una frecuencia similar a la observada con la capecitabina sola.

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Eritrodisestesia palmoplantar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Inflamación de la mucosa
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de extremidades y lumbalgia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con trastuzumab

No se han notificado reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y trastuzumab. Se registró una mayor incidencia de toxicidad cardíaca, pero dichos eventos fueron comparables en naturaleza y severidad a los observados durante el programa de desarrollo clínico de Tyverb. Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 149 pacientes del estudio pivotal.

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con paclitaxel

Además de las reacciones adversas observadas con Tyverb en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y paclitaxel (80 mg/m² a la semana) (frecuencia > 5% frente al paclitaxel en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 222 pacientes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia Leucopenia Anemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Neuropatía periférica*
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia*

* Reacciones adversas adicionales notificadas en 293 pacientes con la combinación de Tyverb y paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas) (frecuencia > 5% frente al paclitaxel en monoterapia).

Reacciones adversas de Tyverb en combinación con letrozol

Además de las reacciones adversas observadas con Tyverb en monoterapia, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con la combinación de Tyverb y letrozol (frecuencia > 5% frente al letrozol en monoterapia). Estos datos se basan en la administración de esta combinación a 654 pacientes.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	Epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia Piel seca

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Tyverb a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que estas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se han enumerado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Trastornos cardíacos	
Arritmias ventriculares/taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>)	
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Reacciones cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el prospecto internacional y la declaración sucinta a las indicaciones aprobadas en el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.9.3.

3.4.10 RENITEC® 5 mg TABLETAS RENITEC® 20 mg TABLETAS

Expediente : 23186 / 23187
Radicado : 2016154386 / 2016154389
Fecha : 31/10/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Enalapril maleato
Cada tableta contiene 20mg de Enalapril maleato

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipertensión esencial, hipertensión renovascular y falla cardiaca congestiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o con antecedentes de edema angioneurótico relacionado con el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA y en pacientes con angioedema idiopático o hereditario.

Embarazo y lactancia, niños menores de catorce (14) años de edad.

Renitec no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes.

Nuevas advertencias: adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva, en pacientes con terapia diurética, daño renal o en ancianos; debe hacerse estricto control de la función renal

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

- Información para prescribir versión 092015 (rev. Oct-2016)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o antecedentes de edema angioneurótico relacionado con el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA y en pacientes con angioedema idiopático o hereditario. Embarazo y lactancia. Renitec® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min).

Advertencias: Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Precauciones

Hipotensión Arterial Sintomática

Los síntomas de hipotensión han sido raros en pacientes con hipertensión no complicada. En pacientes hipertensos tratados con Renitec®, la hipotensión es más probable si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, debido, por ejemplo, a tratamiento previo con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, la cual es más probable en aquellos pacientes con mayores grados de insuficiencia cardíaca, que reciben dosis altas de diuréticos del asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de Renitec® y/o del diurético. Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión, se debe poner al paciente en posición supina y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para continuar el tratamiento con Renitec®, generalmente sin ninguna dificultad, una vez que se han restablecido el volumen circulante y la presión arterial.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, Renitec® puede ocasionar un descenso adicional de la presión. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si aparecen síntomas de

hipotensión, puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de Renitec®.

Estenosis Aórtica/Cardiomiopatía Hipertrófica

Como con todo vasodilatador, inhibidores de la ECA deben ser administrados con precaución a pacientes con obstrucción en el sistema de flujo del ventrículo izquierdo.

Deterioro de la función renal

En algunos pacientes, la aparición de hipotensión al iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede deteriorar algo más la función renal. En esas circunstancias, se han observado casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores y/o menos frecuentes de Renitec®. En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único, se han observado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, usualmente reversible al suspender el tratamiento. Esos aumentos son más probables en pacientes con insuficiencia renal.

Algunos pacientes sin indicios de enfermedad renal preexistente han presentado aumentos generalmente leves y transitorios de la urea sanguínea y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado Renitec® al mismo tiempo que un diurético. En esos casos puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de Renitec®.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

Se han reportado raros casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo Renitec®, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En esos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Renitec® y vigilar adecuadamente al paciente hasta asegurarse de que los síntomas han cedido por completo antes de dar de alta al paciente. Aun cuando en los casos en donde la hinchazón de la lengua sea la única comprometida y sin señal de peligro respiratorio, los pacientes pueden requerir observación prolongada cuando el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides no sea suficiente.

En muy raros casos se han reportado casos fatales debidos a angioedema asociado con edema de la laringe o edema de la lengua. Pacientes con infección en la lengua, glotis o laringe son más propensos a experimentar obstrucción de la vía respiratoria, especialmente aquellos con historia de operación de las vías aéreas. Si el edema afecta la lengua, la glotis o la laringe puede llegar a provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, la cual debe incluir solución de epinefrina al 1:1,000 (0.3 a 0.5 mL) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar la vía aérea.

Pacientes de raza negra que han recibido inhibidores de la ECA han sido reportados con alta incidencia de angioedema comparado con pacientes de las otras razas.

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico por otras causas pueden hallarse en mayor riesgo de presentarlo al ser tratados con un inhibidor de la ECA.

Pacientes que reciben coadministración de inhibidores de la ECA y terapia de inhibidores de la calcineurina (mTOR - Mecanismo objetivo de la rapamicina) (ej: temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden presentar mayor riesgo de angioedema.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros

En raros casos, pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilácticas que han puesto en peligro su vida. Esas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración del inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Pacientes en hemodiálisis

Han ocurrido reacciones anafilácticas en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p.ej., AN 69®) y tratados al mismo tiempo con un inhibidor de la ECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

Tos

Durante el empleo de inhibidores de la ECA se ha observado la aparición de tos, que característicamente es seca, persistente, y cesa al suspender el tratamiento. Se debe considerar esa posibilidad en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia

En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, el enalapril bloquea la formación secundaria de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

Hiperkalemia

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (Espironolactona, epleronona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de sal con contenido de potasio especialmente en pacientes con deterioro renal, pueden llevar

a un aumento significativo en el potasio sérico. La hiperkalemia puede causar arritmias serias, algunas veces fatales.

Si el uso concomitante de Renitec® y alguno de los productos mencionados anteriormente se cree apropiado, se deben entonces usar con cuidado y con monitoreos frecuentes del potasio sérico.

Hipoglicemia

Pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que comienzan a utilizar inhibidores de la ECA, deben ser informados de monitorear la hipoglicemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado.

Empleo durante el embarazo

No se recomienda usar Renitec® durante el embarazo. Si se detecta éste durante el tratamiento, se debe suspender lo más pronto posible la administración de Renitec®, a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre.

En un estudio epidemiológico retrospectivo, los hijos de madres que habían tomado un inhibidor de la ECA durante el primer trimestre del embarazo, parecen haber incrementado el riesgo de malformaciones congénitas comparadas con las madres no expuestas a inhibidores de la ECA. El número de casos de defectos de nacimientos es pequeño y los hallazgos del estudio no se han repetido.

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre. El uso de inhibidores de la ECA durante ese periodo se ha asociado con trastornos fetales y neonatales como hipotensión, insuficiencia renal, hiperkalemia y/o hipoplasia craneal. Ha habido casos de oligohidramnios, que representa probablemente una disminución de la función renal del feto y que puede ocasionar contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales e hipoplasia pulmonar. Si se usa Renitec®, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Estos efectos adversos sobre el embrión y el feto no parecen ocurrir cuando la exposición intrauterina al inhibidor de la ECA se limita al primer trimestre.

En los raros casos en que se considere indispensable el uso de un inhibidor de la ECA durante el embarazo, se deben realizar exámenes en serie por ultrasonografía para determinar las condiciones intra-amnióticas. Si se detecta oligohidramnios se debe suspender la administración de Renitec®, a menos que se considere que es indispensable para salvar la vida de la madre. Sin embargo, tanto las pacientes como los médicos deben tener presente que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles.

Se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos cuyas madres tomaron Renitec® durante el embarazo, para detectar hipotensión, oliguria o hiperkalemia. El enalapril, que

pasa a través de la placenta, ha sido extraído de la sangre de recién nacidos por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico, y teóricamente también se puede extraer por transfusión de intercambio.

Madres en período de lactancia

El enalapril es excretado con la leche humana en muy pequeñas cantidades. Se debe tener precaución si se administra Renitec® a una madre lactante.

Empleo en niños

La seguridad y efectividad de Renitec® tabletas han sido establecidas en pacientes pediátricos hipertensos desde 1 mes hasta 16 años de edad. El uso de tabletas de Renitec® en estos grupos de edad está soportado por evidencia de estudios controlados y adecuados de Renitec® tabletas en pacientes pediátricos y adultos también como por publicaciones sobre pacientes pediátricos.

En un estudio farmacocinético de dosis múltiples en 40 pacientes hipertensos pediátricos excluyendo neonatos, Renitec® tabletas fue generalmente bien tolerado. Luego de una administración oral de Enalapril la farmacocinética fue similar en estos pacientes y comparable al valor histórico en adultos.

En un estudio clínico que involucró 110 pacientes pediátricos hipertensos entre 6 y 16 años de edad, los pacientes que pesaron menos de 50 kg recibieron 0.625 o 2.5 o 20 mg de enalapril diariamente y los pacientes que pesaron más de 50 kg recibieron 1.25, o 5 o 40 mg de enalapril diariamente. La administración de enalapril una vez al día disminuyó la presión arterial en una función dosis-dependiente. La eficacia antihipertensiva dosis-dependiente de Enalapril fue consistente en todos los subgrupos (edad, género, raza). Sin embargo las dosis más bajas estudiadas 0.625mg y 1.25 mg, correspondiente a un promedio de 0.02 mg/ kg diarios, no ofreció eficacia antihipertensiva consistente. La máxima dosis estudiada fue 0.58 mg/kg (40mg) una vez al día. En este estudio, Renitec® tabletas fue generalmente bien tolerado.

El perfil de experiencias adversas para pacientes pediátricos no es diferente del visto en pacientes adultos.

Renitec® tabletas no está recomendado en neonatos ni en pacientes pediátricos con una rata de filtración glomerular menor de 30mL/min/1.73m², no se tienen datos disponibles.

Sistema renina-angiotensina

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 092015 (rev. Oct-2016)**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o antecedentes de edema angioneurótico relacionado con el tratamiento previo con un inhibidor de la ECA y en pacientes con angioedema idiopático o hereditario. Embarazo y lactancia. Renitec® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min).

Nuevas advertencias: Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Nuevas precauciones:

Hipotensión Arterial Sintomática

Los síntomas de hipotensión han sido raros en pacientes con hipertensión no complicada. En pacientes hipertensos tratados con Renitec®, la hipotensión es más probable si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, debido, por ejemplo, a tratamiento previo con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, la cual es más probable en aquellos pacientes con mayores grados de insuficiencia cardíaca, que reciben dosis altas de diuréticos del asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de Renitec® y/o del diurético. Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión, se debe poner al paciente en posición supina y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una

respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para continuar el tratamiento con Renitec®, generalmente sin ninguna dificultad, una vez que se han restablecido el volumen circulante y la presión arterial.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, Renitec® puede ocasionar un descenso adicional de la presión. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si aparecen síntomas de hipotensión, puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de Renitec®.

Estenosis Aórtica/Cardiomiopatía Hipertrófica

Como con todo vasodilatador, inhibidores de la ECA deben ser administrados con precaución a pacientes con obstrucción en el sistema de flujo del ventrículo izquierdo.

Deterioro de la función renal

En algunos pacientes, la aparición de hipotensión al iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede deteriorar algo más la función renal. En esas circunstancias, se han observado casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores y/o menos frecuentes de Renitec®. En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único, se han observado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, usualmente reversible al suspender el tratamiento. Esos aumentos son más probables en pacientes con insuficiencia renal.

Algunos pacientes sin indicios de enfermedad renal preexistente han presentado aumentos generalmente leves y transitorios de la urea sanguínea y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado Renitec® al mismo tiempo que un diurético. En esos casos puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de Renitec®.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

Se han reportado raros casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo Renitec®, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En esos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Renitec® y vigilar adecuadamente al paciente hasta asegurarse de que los síntomas han cedido por completo antes de dar de alta al paciente. Aun cuando en los casos en donde la hinchazón de la lengua sea la única comprometida y sin señal de peligro respiratorio, los pacientes pueden requerir

observación prolongada cuando el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides no sea suficiente.

En muy raros casos se han reportado casos fatales debidos a angioedema asociado con edema de la laringe o edema de la lengua. Pacientes con infección en la lengua, glotis o laringe son más propensos a experimentar obstrucción de la vía respiratoria, especialmente aquellos con historia de operación de las vías aéreas. Si el edema afecta la lengua, la glotis o la laringe puede llegar a provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, la cual debe incluir solución de epinefrina al 1:1,000 (0.3 a 0.5 mL) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar la vía aérea.

Pacientes de raza negra que han recibido inhibidores de la ECA han sido reportados con alta incidencia de angioedema comparado con pacientes de las otras razas.

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico por otras causas pueden hallarse en mayor riesgo de presentarlo al ser tratados con un inhibidor de la ECA.

Pacientes que reciben coadministración de inhibidores de la ECA y terapia de inhibidores de la calcineurina (mTOR - Mecanismo objetivo de la rapamicina) (ej: temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden presentar mayor riesgo de angioedema.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros

En raros casos, pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilácticas que han puesto en peligro su vida. Esas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración del inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Pacientes en hemodiálisis

Han ocurrido reacciones anafilácticas en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p.ej., AN 69®) y tratados al mismo tiempo con un inhibidor de la ECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

Tos

Durante el empleo de inhibidores de la ECA se ha observado la aparición de tos, que característicamente es seca, persistente, y cesa al suspender el tratamiento. Se debe considerar esa posibilidad en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia

En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, el enalapril bloquea la formación secundaria de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

Hiperkalemia

Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (Espironolactona, epleronona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de sal con contenido de potasio especialmente en pacientes con deterioro renal, pueden llevar a un aumento significativo en el potasio sérico. La hiperkalemia puede causar arritmias serias, algunas veces fatales.

Si el uso concomitante de Renitec® y alguno de los productos mencionados anteriormente se cree apropiado, se deben entonces usar con cuidado y con monitoreos frecuentes del potasio sérico.

Hipoglicemia

Pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que comienzan a utilizar inhibidores de la ECA, deben ser informados de monitorear la hipoglicemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado.

Empleo durante el embarazo

No se recomienda usar Renitec® durante el embarazo. Si se detecta éste durante el tratamiento, se debe suspender lo más pronto posible la administración de Renitec®, a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre. En un estudio epidemiológico retrospectivo, los hijos de madres que habían tomado un inhibidor de la ECA durante el primer trimestre del embarazo, parecen haber incrementado el riesgo de malformaciones congénitas comparadas con las madres no expuestas a inhibidores de la ECA. El número de casos de defectos de nacimientos es pequeño y los hallazgos del estudio no se han repetido.

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre. El uso de inhibidores de la ECA durante ese periodo se ha asociado con trastornos fetales y neonatales como hipotensión, insuficiencia renal, hiperkalemia y/o hipoplasia craneal. Ha habido casos de oligohidramnios, que representa probablemente una disminución de la función renal del feto y que puede ocasionar contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales e hipoplasia

pulmonar. Si se usa Renitec®, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Estos efectos adversos sobre el embrión y el feto no parecen ocurrir cuando la exposición intrauterina al inhibidor de la ECA se limita al primer trimestre.

En los raros casos en que se considere indispensable el uso de un inhibidor de la ECA durante el embarazo, se deben realizar exámenes en serie por ultrasonografía para determinar las condiciones intra-amnióticas. Si se detecta oligohidramnios se debe suspender la administración de Renitec®, a menos que se considere que es indispensable para salvar la vida de la madre. Sin embargo, tanto las pacientes como los médicos deben tener presente que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles.

Se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos cuyas madres tomaron Renitec® durante el embarazo, para detectar hipotensión, oliguria o hiperkalemia. El enalapril, que pasa a través de la placenta, ha sido extraído de la sangre de recién nacidos por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico, y teóricamente también se puede extraer por transfusión de intercambio.

Madres en período de lactancia

El enalapril es excretado con la leche humana en muy pequeñas cantidades. Se debe tener precaución si se administra Renitec® a una madre lactante.

Empleo en niños

La seguridad y efectividad de Renitec® tabletas han sido establecidas en pacientes pediátricos hipertensos desde 1 mes hasta 16 años de edad. El uso de tabletas de Renitec® en estos grupos de edad está soportado por evidencia de estudios controlados y adecuados de Renitec® tabletas en pacientes pediátricos y adultos también como por publicaciones sobre pacientes pediátricos.

En un estudio farmacocinético de dosis múltiples en 40 pacientes hipertensos pediátricos excluyendo neonatos, Renitec® tabletas fue generalmente bien tolerado. Luego de una administración oral de Enalapril la farmacocinética fue similar en estos pacientes y comparable al valor histórico en adultos.

En un estudio clínico que involucró 110 pacientes pediátricos hipertensos entre 6 y 16 años de edad, los pacientes que pesaron menos de 50 kg recibieron 0.625 o 2.5 o 20 mg de enalapril diariamente y los pacientes que pesaron más de 50 kg recibieron 1.25, o 5 o 40 mg de enalapril diariamente. La administración de enalapril una vez al día disminuyó la presión arterial en una función dosis-dependiente. La eficacia antihipertensiva dosis-dependiente de Enalapril fue consistente en todos los subgrupos (edad, género, raza). Sin embargo las dosis más bajas estudiadas

0.625mg y 1.25 mg, correspondiente a un promedio de 0.02 mg/ kg diarios, no ofreció eficacia antihipertensiva consistente. La máxima dosis estudiada fue 0.58 mg/kg (40mg) una vez al día. En este estudio, Renitec® tabletas fue generalmente bien tolerado.

El perfil de experiencias adversas para pacientes pediátricos no es diferente del visto en pacientes adultos.

Renitec® tabletas no está recomendado en neonatos ni en pacientes pediátricos con una tasa de filtración glomerular menor de 30mL/min/1.73m², no se tienen datos disponibles.

Sistema renina-angiotensina

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

3.4.11 ZENHALE® SUSPENSIÓN PRESURIZADA PARA INHALACIÓN ORAL 100 mcg/5 mcg ZENHALE® SUSPENSIÓN PRESURIZADA PARA INHALACIÓN 200 mcg/5 mcg

Expediente : 20025580 / 20025577
Radicado : 2016154393 / 2016154392
Fecha : 31/10/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Furoato de Mometasona Anhidro 100 mcg + Fumarato de Formoterol Dihidratado 5 mcg
Furoato de Mometasona Anhidro 200 mcg + Fumarato de Formoterol Dihidratado 5 mcg

Forma Farmacéutica: Suspensión para inhalación oral

Indicaciones: Asma

Tratamiento de mantenimiento del asma y reducción de asma, y reducción de exacerbaciones de asma, en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Puede ser utilizado para:

Pacientes que no tengan un control adecuado con corticosteroides inhalados u otros medicamentos controladores de uso ocasional como beta-2-agonistas inhalados de corta duración.

Pacientes en quienes la gravedad de la enfermedad claramente garantiza el inicio de tratamiento con dos terapias de mantenimiento.

Indicado también en pacientes que ya tienen un control adecuado con ambas terapias, corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de larga duración.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo, de la obstrucción del flujo del aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma requieren medidas intensivas.

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o EPOC rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o EPOC. No debe usarse en asociación con otros beta 2 agonistas de larga acción.

Precauciones

Exacerbaciones: consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado zenhale 100/5 o zenhale 200/5.

Candidiasis orofaríngea: enjuagar la boca después de la inhalación.

Inmunosupresión: usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. Pacientes transferidos de terapia corticosteroide sistémica: usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides.

Efectos sistémicos de los corticosteroides: consultar al médico cuando zenhale 100/5 o zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma).

Broncoespasmo inducido por inhalación: si se presenta broncoespasmo inducido por la inhalación de zenhale 100/5 o zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa.

Condiciones concomitantes: usar con precaución en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas, descompensación cardíaca sistémica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis conocida o prolongación sospechosa del intervalo QT.

Hipocalemia e hiperglicemia: se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia.

Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: en pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía.

Precauciones: exacerbaciones: consultar al médico si los síntomas permanecen incontrolados o empeoran después de haber usado zenhale 100/5 o zenhale 200/5. candidiasis orofaríngea: enjuagar la boca después de la inhalación. Inmunosupresión: usar con precaución en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. Pacientes transferidos de terapia corticosteroide sistémica: usar con precaución en pacientes transferidos de tratamientos activos con corticosteroides. Efectos sistémicos de los corticosteroides: consultar al médico cuando zenhale 100/5 o zenhale 200/5 es prescrito a dosis altas por períodos prolongados de tiempo pues pueden ocurrir efectos sistémicos propios de los corticosteroides inhalados (supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma). Bronco espasmo inducido por inhalación: si se presenta bronco espasmo inducido por la inhalación de zenhale 100/5 o zenhale 200/5 suspender el tratamiento inmediatamente y sustituir por una terapia alternativa. Condiciones concomitantes: usar con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente del tercer grado de bloqueo auriculoventricular), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT hipocalemia e hiperglicemia: se recomienda el monitoreo de los niveles de potasio sérico en pacientes con hipocalemia y el monitoreo de la glucosa en sangre en pacientes con hiperglicemia. Neumonía y otras infecciones respiratorias de las vías inferiores: en pacientes con EPOC han sido reportadas infecciones respiratorias de las vías inferiores incluyendo neumonía.

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 y advertencias.
- Inserto versión 06-2014
- Información para prescribir versión 06-2014

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma requieren medidas intensivas.

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o EPOC rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o EPOC. No debe usarse en asociación con otros beta-2- agonistas de larga acción.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Inserto versión 06-2014
- Información para prescribir versión 06-2014

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma requieren medidas intensivas.

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o EPOC rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o EPOC. No debe usarse en asociación con otros beta-2- agonistas de larga acción.

3.4.12 OLMETEC 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS OLMETEC 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954948 / 19954950
 Radicado : 2016155159 / 2016155162
 Fecha : 01/11/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No administre de manera concomitante aliskireno con olmesartan medoxomil en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG menor o igual a 60 ml/min)

Advertencias y precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina (SRA) activado. Alteración de la función renal. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

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.
- Información para prescribir basada en CDS versión 10.0 de Mayo

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina (SRA) activado. Puede causar hiperpotasemia. Vigilar periódicamente niveles séricos de electrolitos. Alteración de la función renal. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 10.0 de Mayo

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina (SRA) activado. Puede causar hiperpotasemia. Vigilar periódicamente niveles séricos de electrolitos. Alteración de la función renal. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en

nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

3.4.13 MICOFENOLATO MOFETILO 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20037898
 Radicado : 2016155297
 Fecha : 01/11/2016
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Micofenolato Mofetilo

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Para la profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardíaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos, con el objeto de detectar una posible neuropatía. Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrarse concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.

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.
- Inserto versión 2.0 Fecha revisión: 31-Oct-2016
- Información para prescribir versión 2.0 Fecha revisión: 31-Oct-2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias:

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del

Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales

Precauciones:

Generales: Se ha observado sangrado gastrointestinal (que requirió hospitalización) en aproximadamente 3%, 1.7% y 5.4% de los pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático, respectivamente, tratados con micofenolato mofetilo 3g al día. En pacientes con trasplante renal, se observaron 5/148 casos de sangrado gastrointestinal.

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

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 2.0 Fecha revisión: 31-Oct-2016**
- **Información para prescribir versión 2.0 Fecha revisión: 31-Oct-2016.**

Nuevas advertencias:

Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del Micofenolato (Mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales

Nuevas precauciones:

Generales: Se ha observado sangrado gastrointestinal (que requirió hospitalización) en aproximadamente 3%, 1.7% y 5.4% de los pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático, respectivamente, tratados con micofenolato mofetilo 3g al día. En pacientes con trasplante renal, se observaron 5/148 casos de sangrado gastrointestinal.

**3.4.14 OLMETECANLO 20mg/5mg
OLMETECANLO 40mg/5mg
OLMETECANLO 40mg/10mg**

Expediente : 20022570 / 20022571 / 20022567
Radicado : 2016155168 / 2016155173 / 2016155181
Fecha : 01/11/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 5 mg de amlodipino base

Cada Tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 5 mg de amlodipino base

Cada Tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 10 mg de amlodipino base

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co-administrar aliskireno con olmetecanlo en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG = 60 ml/min).

Nuevas advertencias y precauciones:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina-

angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

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.
- Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de Mayo

Nuevas precauciones y advertencias:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Puede provocar hiperpotasemia. Vigilar periódicamente niveles séricos de electrolitos. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de Mayo

Nuevas precauciones y advertencias:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Puede provocar hiperpotasemia. Vigilar periódicamente niveles séricos de electrolitos. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

3.4.15 JAKAVI® 5 mg TABLETAS
JAKAVI® 15 mg TABLETAS
JAKAVI® 10 mg TABLETAS
JAKAVI® 20 mg TABLETAS

Expediente : 20055293 / 20055348 / 20083253 / 20048478
Radicado : 2016156101 / 2016156103 / 2016156104 / 2016156106
Fecha : 02/11/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Ruxolitinib
Cada tableta contiene 15mg de Ruxolitinib
Cada tableta contiene 10mg de Ruxolitinib
Cada tableta contiene 20mg de Ruxolitinib

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Mielofibrosis: jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera: jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

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

Precauciones y advertencias:

Disminuciones en el hemograma:

El tratamiento con jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas tales como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia. Antes de comenzar el tratamiento con jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (<200 000/mm³) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenias durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemias pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos [can] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones:

Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves por bacterias, micobacterias, hongos y virus en el paciente. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Hay que estar atentos a la posible existencia de una tuberculosis latente o activa. El tratamiento con jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado sin demora.

Herpes zóster:

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lmp) en pacientes con mielofibrosis que recibían ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.

Cáncer de piel no melanocítico:

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (cpnm) en pacientes tratados con jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxiurea en el pasado y tenían antecedentes de cpnm o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido una respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis. Las dosis ulteriores (una sola dosis de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con mielofibrosis, y una sola dosis de 10 mg o dos dosis de 5 mg administradas con 12 horas de separación entre ambas en los pacientes con policitemia vera) deben administrarse únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática:

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del cyp3a4, se ha de reducir la dosis un 50%

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

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.
- Modificación de reacciones adversas.

- Inserto (NPI) No. Ref: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016.
- Declaración sucinta (BSS) No. Ref: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($< 200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos $[\text{CAN}] < 500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las

dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad del producto se analizó en un total de 855 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios pivotaes —COMFORT-I y COMFORT-II— los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra > 200 000/mm³.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

Los datos de seguridad a largo plazo proceden de dos estudios pivotaes de fase III en el que se evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, entre ellos, pacientes asignados al azar inicialmente al grupo del ruxolitinib (n = 301; exposición: 0,3 a 68,1 meses, exposición mediana: 33,4 meses), y pacientes que recibieron ruxolitinib cuando cambiaron del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156; exposición: 0,5 a 59,8 meses, exposición mediana: 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 110 pacientes con policitemia vera de un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE). A continuación se describen las reacciones adversas registradas en el período inicial del estudio (hasta la semana 32) con una exposición similar al ruxolitinib o al mejor tratamiento disponible, que en el caso de Jakavi tuvo una duración mediana de 7,8 meses. La media de edades de los pacientes que recibieron Jakavi era de 60 años aproximadamente.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 3,6% de los pacientes tratados con Jakavi y en el 1,8% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible.

Las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (43,6%) y la trombocitopenia (24,5%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,8% o 5,4% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron los mareos (15,5%), el estreñimiento (8,2%) y el herpes zóster (6,4%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la hipercolesterolemia (30,0%) y las cifras elevadas de alanina-aminotransferasa (22,7%) o de aspartato-aminotransferasa (20,9%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

Seguridad a largo plazo: los pacientes recibieron Jakavi durante una mediana de 25,6 meses (intervalo: 0,3 a 43,5 meses). Con el aumento de la exposición se registró una

frecuencia acumulada mayor de eventos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de eventos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante el período inicial del estudio.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II y RESPONSE)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	—
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ²		
CTCAE ¹ , grado 4 (< 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (< 8,0-6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente

Reacciones adversas y grado según los CTCAE³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Trombocitopenia²		
CTCAE, grado 4 (< 25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000-25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia²		
CTCAE, grado 4 (< 500/mm ³)	Frecuente	—
CTCAE, grado 3 (< 1000-500/mm ³)	Frecuente	—
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	—
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ² CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, grado 1	—	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	—
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	—
Estreñimiento ¹	—	Frecuente

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Trastornos hepato biliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ²		
CTCAE, grado 3 (> 5 x-20 x LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; Grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N = 4755)		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado estacionario de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD). Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con policitemia vera (43,6%) que en los que sufrían de mielofibrosis (82,4%). En la población con policitemia vera, hubo casos de grado 3 o 4 de los CTCAE en el 1,8% de los pacientes, mientras que en la población con mielofibrosis, la frecuencia fue del 42,5%.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50 000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³ antes de instaurar Jakavi padecieron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas > 200 000/mm³ (64,2% frente al 35,4%).

Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, el porcentaje de pacientes que padecieron trombocitopenia fue menor en los pacientes con policitemia vera (24,5%) que en los que sufrían de mielofibrosis (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (de

grado 3 o 4 de los CTCAE) fue menor en los pacientes con policitemia vera (5,5%) que en los afectados de mielofibrosis (11,6%).

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó neutropenia en 2 de los pacientes con policitemia vera (1,8%), que en uno de ellos fue de grado 4 de los CTCAE.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente. Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó un caso de infección de las vías urinarias, de grado 3 a 4, en los pacientes con policitemia vera (0,9%).

Herpes zóster

El porcentaje de casos de herpes zóster fue ligeramente mayor en los pacientes con policitemia vera (6,4%) que en los aquejados de mielofibrosis (4,0%). Hubo un informe de neuralgia postherpética de grado 3 y 4 en pacientes con policitemia vera

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

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto (NPI) No. Ref: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016.**
- **Declaración sucinta (BSS) No. Ref: 2016-PSB/GLC-0811-s de fecha de Distribución 27 de Julio de 2016**

Nuevas precauciones y advertencias:

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($< 200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos $[\text{CAN}] < 500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad del producto se analizó en un total de 855 pacientes (con mielofibrosis o policitemia vera) que recibieron Jakavi en estudios de fase II y III.

Mielofibrosis

En el período aleatorizado de ambos estudios pivotaes —COMFORT-I y COMFORT-II— los pacientes recibieron Jakavi durante 10,8 meses (mediana de una serie de valores de entre 0,3 y 23,5 meses). La mayoría de los pacientes (el 68,4%) fueron tratados durante por lo menos 9 meses. De los 301 pacientes tratados, 111 (36,9%) presentaban una cifra inicial de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³, y 190 de ellos (63,1%), una cifra > 200 000/mm³.

En esos estudios clínicos, se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos en el 11,3% de los pacientes, con independencia de la causalidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron la trombocitopenia y la anemia.

Entre las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (16,6%).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron las equimosis (21,6%), los mareos (15,3%) y las cefaleas (14,0%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes fueron las elevaciones de alanina-aminotransferasa (27,2%) y de aspartato-aminotransferasa (19,9%) y la hipercolesterolemia (16,9%).

Los datos de seguridad a largo plazo proceden de dos estudios pivotaes de fase III en el que se evaluaron 457 pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, entre ellos, pacientes asignados al azar inicialmente al grupo del ruxolitinib ($n = 301$; exposición: 0,3 a 68,1 meses, exposición mediana: 33,4 meses), y pacientes que recibieron ruxolitinib cuando cambiaron del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) ($n = 156$; exposición: 0,5 a 59,8 meses, exposición mediana: 25,0 meses). La frecuencia acumulada de eventos adversos aumentó proporcionalmente al aumento del tiempo de seguimiento.

Con estos datos actualizados, se observó que el 27,4% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvo que interrumpir el tratamiento debido a los eventos adversos.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi se evaluó en 110 pacientes con policitemia vera de un ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio RESPONSE). A continuación se describen las reacciones adversas registradas en el período inicial del estudio (hasta la semana 32) con una exposición similar al ruxolitinib o al mejor tratamiento disponible, que en el caso de Jakavi tuvo una duración mediana de 7,8 meses. La media de edades de los pacientes que recibieron Jakavi era de 60 años aproximadamente.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 3,6% de los pacientes tratados con Jakavi y en el 1,8% de los pacientes que recibieron el mejor tratamiento disponible.

Las reacciones adversas hemáticas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (43,6%) y la trombocitopenia (24,5%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 1,8% o 5,4% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hemáticas más frecuentes fueron los mareos (15,5%), el estreñimiento (8,2%) y el herpes zóster (6,4%).

Las tres anomalías analíticas no hemáticas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la hipercolesterolemia (30,0%) y las cifras elevadas de alanina-aminotransferasa (22,7%) o de aspartato-aminotransferasa (20,9%). Todas eran de grado 1 o 2, salvo el episodio único de elevación de alanina-aminotransferasa, que fue de grado 3.

Seguridad a largo plazo: los pacientes recibieron Jakavi durante una mediana de 25,6 meses (intervalo: 0,3 a 43,5 meses). Con el aumento de la exposición se registró una frecuencia acumulada mayor de eventos adversos, pero no surgieron signos de toxicidad nuevos. Después de corregir los valores en función de la exposición, las frecuencias de eventos adversos eran generalmente comparables a las observadas durante el período inicial del estudio.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II y RESPONSE)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	—
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ²		
CTCAE ¹ , grado 4 (< 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (< 8,0-6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ²		
CTCAE, grado 4	Frecuente	Infrecuente

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
(< 25 000/mm ³)		
CTCAE, grado 3 (50 000-25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ²		
CTCAE, grado 4 (< 500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, grado 3 (< 1000-500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	–
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ² CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ² CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	–
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	–
Estreñimiento ¹	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Aumento de alanina-aminotransferasa²		
CTCAE, grado 3 (> 5 x-20 x LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; Grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N = 4755)		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con mielofibrosis pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito,

sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre mielofibrosis, la puntuación total de síntomas de mielofibrosis volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

En los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado estacionario de alrededor de 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD). Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, la anemia fue menos frecuente en los pacientes con policitemia vera (43,6%) que en los que sufrían de mielofibrosis (82,4%). En la población con policitemia vera, hubo casos de grado 3 o 4 de los CTCAE en el 1,8% de los pacientes, mientras que en la población con mielofibrosis, la frecuencia fue del 42,5%.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de $50\,000/\text{mm}^3$ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre $100\,000/\text{mm}^3$ y $200\,000/\text{mm}^3$ antes de instaurar Jakavi padecieron con mayor

frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas $> 200\ 000/\text{mm}^3$ (64,2% frente al 35,4%).

Durante el período aleatorizado de los estudios pivotaes, el porcentaje de pacientes que padecieron trombocitopenia fue menor en los pacientes con policitemia vera (24,5%) que en los que sufrían de mielofibrosis (69,8%). La frecuencia de trombocitopenia grave (de grado 3 o 4 de los CTCAE) fue menor en los pacientes con policitemia vera (5,5%) que en los afectados de mielofibrosis (11,6%).

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó neutropenia en 2 de los pacientes con policitemia vera (1,8%), que en uno de ellos fue de grado 4 de los CTCAE.

Infecciones urinarias

El 1,0% de los pacientes de los estudios clínicos de fase III sobre mielofibrosis padecieron infecciones de grado 3 o 4 en las vías urinarias. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en 1 paciente. Durante el período aleatorizado del estudio pivotal, se observó un caso de infección de las vías urinarias, de grado 3 a 4, en los pacientes con policitemia vera (0,9%).

Herpes zóster

El porcentaje de casos de herpes zóster fue ligeramente mayor en los pacientes con policitemia vera (6,4%) que en los aquejados de mielofibrosis (4,0%). Hubo un informe de neuralgia postherpética de grado 3 y 4 en pacientes con policitemia vera.

3.4.16 DIOVAN® HCT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DIOVAN® HCT 160 mg/12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DIOVAN® HCT 160/25
DIOVAN® HCT 320/12.5 mg

Expediente : 226609 / 19910346 / 19931043 / 19980966
 Radicado : 2016156803 / 2016156810 / 2016156815 / 2016156821
 Fecha : 03/11/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 80mg de Valsartan + 12.5mg de Hidroclorotiazida
 Cada comprimido recubierto contiene 160mg de Valsartan + 12.5mg de Hidroclorotiazida
 Cada comprimido recubierto contiene 160mg de Valsartan + 25mg de Hidroclorotiazida
 Cada comprimido recubierto contiene 320mg de Valsartan + 12.5mg de Hidroclorotiazida

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, insuficiencia hepática severa, cirrosis biliar y colestasis. Anuria, insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 30 ml./min.) Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) -incluido el valsartán- o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), con el aliskireno (véase el apartado interacciones - doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA))

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.
- Información para prescribir versión 2
- Declaración sucinta versión 2

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Co Diovan.

Embarazo.

Co-Diovan está contraindicado en los pacientes con anuria porque contiene hidroclorotiazida.

El uso concomitante de Diovan HCT con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m²).

Advertencias y Precauciones:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskiren.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente 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 los productos de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 2**
- **Declaración sucinta versión 2**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al valsartán, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Co Diovan.

Embarazo.

Co-Diovan está contraindicado en los pacientes con anuria porque contiene hidroclorotiazida.

El uso concomitante de Diovan HCT con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m²).

Advertencias y Precauciones:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskiren.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajustó al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.4., la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia

3.4.17 EXFORGE® 5 / 320 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 20003839
 Radicado : 2016156795
 Fecha : 03/11/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5mg de Basilato de Amlodipino 6.94mg equivalente a Amlodipino Base + 320mg de Valsartán

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión idiopática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo.

Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ara), como el

valsartán, o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II.

· Precauciones y advertencias: bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (sra). Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ara, como el valsartán, con otros agentes bloqueantes del SRA, como los IECA o el aliskireno.

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.
- Información para prescribir 2014-PSB/GLC-0721-s de 3 de diciembre de 2014(Versión 2 para Colombia
- Declaración sucinta 2014-PSB/GLC-0721-s de 3 de diciembre de 2014(Versión 2 para Colombia

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo
- El uso concomitante de Exforge con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m2).

Advertencias y Precauciones:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o alikireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias así:

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al amlodipino, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo
- El uso concomitante de Exforge con productos que contengan aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o falla renal (FG <60 mL/min/1.73m²).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA)

Existen pruebas de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalcemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de bloqueo doble del RAAS mediante inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que la terapia de doble bloqueo es absolutamente necesaria, esto sólo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y con estrecho monitoreo de la función renal, electrolitos y presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Asimismo, dado que el interesado se ajustó al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.4., la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe corregir la información para prescribir y la declaración sucinta, ya que aparece el nombre de otro producto (Diovan HTC), el cual no corresponde con el producto de la referencia.

**3.4.18 ZURCAL 20 mg GRAGEAS
 ZURCAL 40 mg GRAGEAS
 ZURCAL IV POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 229958 / 203129 / 20039985

Radicado : 2016158850 / 2016158851 / 2016158853
Fecha : 09/11/2016
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada gragea contiene 20mg de Pantoprazol Sodico Sesquihidrato equivalente a Pantoprazol.

Cada gragea contiene 40mg de Pantoprazol Sodico Sesquihidrato equivalente a Pantoprazol.

Cada frasco ampolla contiene 40mg de Pantoprazol sódico sesquihidrato equivalente a pantoprazol

Forma Farmacéutica: Gragea, Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Alternativo y coadyuvante en la terapia de mantenimiento en úlcera gástrica, úlcera duodenal, y esofagitis por reflujo.

Contraindicaciones:

Gragea

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, por no existir suficiente experiencia en pediatría no se recomienda su uso en niños. Los pacientes tratados con (inhibidor de la bomba de protones) durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. Riesgo de osteoporosis y de diarrea por clostridium difficile.

Frasco ampolla

Pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No se tiene información clínica durante el embarazo y la lactancia. El médico establece el balance riesgo-beneficio. No se recomienda su uso en niños.

Reacciones secundarias y adversas: ocasionalmente cefalea y diarrea. Aisladamente se han reportado reacciones cutáneas, prurito y mareo. Riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) en pacientes tratados con este fármaco durante periodos prolongados de tiempo, no se recomienda su uso concomitante con clopidogrel. En caso de ser necesario consulte con su médico.

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.
- Información para prescribir versión CCDS V.4.0 (27-jul-2016)

Nuevas precauciones y advertencias:

Fractura de hueso

La terapia IBP puede estar asociada a un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura es mayor en pacientes que recibieron dosis alta; definida como dosis múltiples diarias, y la terapia IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por Clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

Ha sido raramente reportada en pacientes tratados con IPBs por al menos tres años (en la mayoría de los casos después de un año de terapia). Consecuencias graves de hipomagnesemia incluyen tetania, arritmias y convulsiones.

Influencia en la absorción de la vitamina B12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que sea supresor del ácido durante un periodo prolongado de tiempo (varios años) puede conducir a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe ser considerada en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas de hipersecreción que requieren tratamiento a largo plazo, las personas con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la reducción de la absorción de la vitamina B12 (como los ancianos) en el tratamiento a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de la cromogranina A (CGA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia el tratamiento inhibitor del bombeo de protones debe ser detenido 14 días antes de las mediciones de CgA.

Metotrexato:

El uso concomitante con altas dosis de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y / o su metabolito, lo que puede dar lugar a la toxicidad de metotrexato.

Inhibidores de la proteasa del HIV:

No se recomienda la co-administración de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del HIV para los que su absorción depende del pH ácido intragástrico tales como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Acometimiento Hepático:

En pacientes con acometimiento hepático severo, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, en particular en el uso a largo plazo. En caso de aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe interrumpirse.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica

Embarazo y lactancia

Embarazo

La información limitada sobre el uso de Pantoprazol en mujeres embarazadas no indica toxicidad fetal / neonatal.

El riesgo potencial en humanos es desconocido. El Pantoprazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario

Lactancia

Estudios en animales han demostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. La excreción en la leche humana ha sido reportada.

Por lo tanto, debe decidirse si continuar/interrumpir o la lactancia materna para continuar/interrumpir el tratamiento con pantoprazol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pantoprazol para la mujer.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CCDS V.4.0 (27-jul-2016)

Nuevas precauciones y advertencias:

Fractura de hueso

La terapia IBP puede estar asociada a un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura es mayor en pacientes que recibieron dosis alta; definida como dosis múltiples diarias, y la terapia IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por Clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

Ha sido raramente reportada en pacientes tratados con IPBs por al menos tres años (en la mayoría de los casos después de un año de terapia). Consecuencias graves de hipomagnesemia incluyen tetania, arritmias y convulsiones.

Influencia en la absorción de la vitamina B12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que sea supresor del ácido durante un periodo prolongado de tiempo (varios años) puede conducir a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe ser considerada en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas de hipersecreción que requieren tratamiento a largo plazo, las personas con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la reducción de la absorción de la vitamina B12 (como los ancianos) en el tratamiento a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de la cromogranina A (CGA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia el tratamiento inhibitor del bombeo de protones debe ser detenido 14 días antes de las mediciones de CgA.

Metotrexato:

El uso concomitante con altas dosis de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y / o su metabolito, lo que puede dar lugar a la toxicidad de metotrexato.

Inhibidores de la proteasa del HIV:

No se recomienda la co-administración de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del HIV para los que su absorción depende del pH ácido intragástrico tales como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Acometimiento Hepático:

En pacientes con acometimiento hepático severo, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, en particular en el uso a largo plazo. En caso de aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe interrumpirse.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica

Embarazo y lactancia**Embarazo**

La información limitada sobre el uso de Pantoprazol en mujeres embarazadas no indica toxicidad fetal / neonatal.

El riesgo potencial en humanos es desconocido. El Pantoprazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario

Lactancia

Estudios en animales han demostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. La excreción en la leche humana ha sido reportada.

Por lo tanto, debe decidirse si continuar/interrumpir o la lactancia materna para continuar/interrumpir el tratamiento con pantoprazol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pantoprazol para la mujer.

3.4.19 **GLIVEC® 100 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR** **GLIVEC® 400 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR**

Expediente : 19939440 / 19939438
 Radicado : 2016151294 / 2016151295
 Fecha : 25/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 100mg de Imatinib
 Cada tableta cubierta con película contiene 400mg de Imatinib

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mielógena crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (Imc ph+).

Pacientes adultos y pediátricos con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón A.

Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfocítica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (Ila ph+), integrado en la quimioterapia**
 Adultos con Ila ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.

Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).

Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (ms) sin la mutación d816v de c-kit o con estado mutacional desconocido de c- kit.

Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinófilico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).

Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico asociados a kit (cd117), es decir, con tegi kit+.

Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del tegi kit+.

Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones: Glivec está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes.

Advertencias y precauciones pueden producirse interacciones farmacológicas al coadministrar glivec con otros medicamentos. Se recomienda cautela al administrar glivec con la rifampicina u otros inductores potentes de la cyp3a4, el ketoconazol u otros inhibidores potentes de la cyp3a4, sustratos de cyp3a4 con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la ciclosporina o la pimozida) o sustratos de cyp2c9 con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, la warfarina y otros derivados cumarínicos).

Hipotiroidismo

Se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con glivec. En estos pacientes deben vigilarse de cerca las concentraciones de tirotropina (TSH).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o grave) deben vigilarse los recuentos en sangre periférica y las enzimas hepáticas.

Al combinar glivec con regímenes de quimioterapia de dosis elevadas, se ha observado toxicidad hepática transitoria que se manifiesta con elevaciones de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Además, se han notificado casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática al combinar glivec con regímenes de quimioterapia que también pueden provocar disfunción hepática.

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis, edema superficial) en aproximadamente el 2,5 % de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban glivec. Por lo tanto, se recomienda pesar regularmente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser cuidadosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse cuidados complementarios y medidas terapéuticas adecuadas. En los ensayos clínicos se observó una mayor incidencia de estos acontecimientos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Deben vigilarse de cerca los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal, y los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir un tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración oculta de células del SHE en el miocardio, el inicio del tratamiento con glivec se ha asociado con casos

aislados de shock cardiogénico disfunción ventricular izquierda. Se ha informado que esta reacción es reversible con la administración de corticoesteroides sistémicos se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende momentáneamente la administración de glivec. Los trastornos mielodisplásicos o mieloproliferativos y la mastocitosis sistémica pueden asociarse a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con she/lec y en los pacientes con smd/tmp o ms asociados a las concentraciones elevadas de eosinófilos. Si alguno evidencia anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con glivec.

Hemorragia gastrointestinal

En los ensayos de fase III sobre los TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico, 211 pacientes (12.9 %) presentaron algún tipo de hemorragia de grado 3/4. En el ensayo de fase II sobre los TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico (ensayo b2222) se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4 %) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2.7 %). Las hemorragias tumorales eran intraabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. La ubicación gastrointestinal del tumor pudo haber sido la causa de las hemorragias gastrointestinales en esta población de pacientes. En consecuencia, los síntomas gastrointestinales deben vigilarse de cerca al principio del tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con glivec. Dado el riesgo de SLT, se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con glivec.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento con glivec deben efectuarse periódicamente recuentos sanguíneos completos. El tratamiento con glivec en pacientes con lmc se ha asociado con neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la incidencia de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad tratada: son más frecuentes en los pacientes con lmc en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con lmc en fase crónica. En este caso se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de glivec. La función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina) debe ser objeto de un control regular en los pacientes que reciben glivec, estas anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de glivec.

Glivec y sus metabolitos no se excretan de manera significativa por la vía renal. Aunque la depuración de creatinina (CRCL) disminuye con la edad, ésta no afecta la cinética de glivec de forma significativa. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib parece ser mayor que en los que tienen una función renal normal.

Probablemente porque tales pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida a (AGP, proteína transportadora del imatinib). Según la clasificación basada en la depuración de creatinina entre los pacientes con disfunción renal leve (crcl de 40-59 ml/min) y disfunción renal grave (crcl <20 ml/min), no existe una correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal. Sin embargo, puede reducirse la dosis inicial de glivec en caso de intolerancia.

Niños y adolescentes

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron glivec. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con glivec en el crecimiento de los niños. Por consiguiente, se recomienda una vigilancia estrecha del crecimiento en los niños que reciben glivec.

Conducción y uso de máquinas

Se han recibido informes de accidentes de tráfico en pacientes tratados con glivec. Aunque no se sospecha de glivec como causa de la mayoría de estos accidentes, se debe prevenir al paciente acerca de posibles efectos secundarios tales como mareos, vista borrosa o somnolencia durante el tratamiento con glivec. Se recomienda cautela al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

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:

- Adición de reacciones adversas.
- Prospecto Internacional (IPL) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0825-s de fecha de distribución 29 de agosto de 2016.
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0825-s de fecha de distribución 29 de agosto de 2016.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Glivec en los seres humanos se ha caracterizado adecuadamente durante más de 12 años de utilización clínica del producto. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentaron reacciones adversas en algún momento. Las más frecuentes (> 10%) son: neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómitos, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Los eventos fueron leves o moderados y solo entre el 2 y el 5% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento debido a eventos relacionados con el medicamento.

Los pacientes adultos y pediátricos con leucemias Ph+ presentan reacciones adversas similares.

Las diferencias que se observan en los pacientes con leucemias Ph+ y con tumores sólidos son una mayor incidencia e intensidad de la mielodepresión en las leucemias Ph+ y de hemorragias gastrointestinales e intratumorales en los pacientes con TEGI, probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La mielodepresión, los eventos gastrointestinales, el edema y el exantema son frecuentes en ambas poblaciones de pacientes. Otras afecciones gastrointestinales, como la obstrucción, la perforación y las úlceras gastrointestinales, parecen ser más específicas de cada indicación. Otros eventos adversos importantes observados tras la exposición a Glivec y que pueden guardar una relación causal con el medicamento son: hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias severas y síndrome de lisis tumoral, así como retraso del crecimiento en los niños.

Según la severidad de las reacciones quizás sea preciso ajustar la dosis y en raras ocasiones puede que se justifique retirar el medicamento.

Las reacciones adversas (Tablas 2 y 3) se han ordenado por orden de frecuencia, primero figuran las más frecuentes, aplicando 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 comunicaciones aisladas. Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en la Tabla 2 derivan de los estudios clínicos realizados para el registro de Glivec como tratamiento de la LMC y los TEGI.

Reacciones adversas en estudios clínicos de LMC y TEGI

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	: Herpes zóster, herpes simple, rinofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, septicemia
Raro	: Micosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente	: Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuente	: Pancitopenia, neutropenia febril
Infrecuente	: Trombocitemia, linfocitopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Raro	: Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	: Anorexia
Infrecuente	: Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raro	: Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	: Insomnio

Infrecuente	: Depresión, disminución de la libido, angustia
Raro	: Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea ²
Frecuente	: Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia
Infrecuente	: Migraña (jaqueca), somnolencia, síncope, neuropatía periférica, deterioro de la memoria, ciática, síndrome de las piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral.
Raro	: Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuente	: Edema palpebral, aumento de lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Infrecuente	: Irritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia esclerótica, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raro	: Cataratas, glaucoma, papiledema
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente	: Vértigo, acúfenos, hipoacusia
Trastornos cardíacos	
Infrecuente	: Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
Raro	: Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Trastornos vasculares ⁴	
Frecuente	: Crisis vasomotoras, hemorragia
Infrecuente	: Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frío en las extremidades, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente	: Disnea, epistaxis, tos
Infrecuente	: Derrame pleural ⁵ , dolor laringofaríngeo, faringitis
Raro	: Dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal ⁶
Frecuente	: Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad bucal, gastritis
Infrecuente	: Estomatitis, úlcera bucal, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructo, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
Raro	: Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal (enteropatía inflamatoria)
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	: Aumento de enzimas hepáticas
Infrecuente	: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raro	: Insuficiencia hepática ⁹ , necrosis hepática ⁹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente:	Edema periorbitario, dermatitis o eccema o exantema
Frecuente	: Prurito, edema facial, sequedad de piel, eritema, alopecia, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad.

Infrecuente	: Exantema pustuloso, contusiones, hiperhidrosis, urticaria, equimosis, mayor predisposición a padecer hematomas, hipotricosis, hipopigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación cutánea, erupciones bullosas
Raro	: Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), cambio de coloración de las uñas, edema angioneurótico, exantema vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa aguda generalizada.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	: Espasmos y calambres musculares, dolor osteomuscular que incluye mialgia, artralgia y dolor óseo
Frecuente	: Hinchazón articular
Infrecuente	: Rigidez articular y muscular
Raro	: Debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuente	: Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Infrecuente	: Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, irregularidad menstrual, disfunción sexual, dolor de pezón, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal.
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuente	: Edema y retención de líquido, fatiga
Frecuente	: Debilidad, fiebre (pirexia), anasarca, escalofríos moderados, escalofríos intensos
Infrecuente	: Dolor torácico, malestar general
Pruebas complementarias	
Muy frecuente	: Aumento de peso
Frecuente	: Disminución de peso
Infrecuente	: Aumento de creatinina, de creatina-fosfocinasa, de lactato-deshidrogenasa y de fosfatasa alcalina en sangre.
Raro	: Aumento de amilasa en sangre

- 1 La neumonía se notificó con más frecuencia en los pacientes con LMC transformada y en los pacientes con TEGI.
- 2 La cefalea fue la reacción más frecuente en los pacientes con TEGI.
- 3 A juzgar por el número de pacientes-año, los eventos cardíacos (como la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.
- 4 Las crisis vasomotoras fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI, y los eventos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) más frecuentes en los pacientes con TEGI y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica).
- 5 El derrame pleural fue más frecuente en los pacientes con TEGI y en los pacientes con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica) que en los pacientes con LMC crónica.
- 6/7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI.
- 8 El dolor osteomuscular y los eventos relacionados fueron más frecuentes en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI.
- 9 Se han notificado casos mortales de insuficiencia hepática y necrosis hepática.

Los siguientes tipos de reacciones adversas se han observado desde la comercialización o durante los estudios clínicos adicionales de Glivec.

Comprenden las notificaciones espontáneas de casos y las reacciones adversas severas registradas en estudios clínicos más pequeños o que aún no han finalizado y en los programas de acceso ampliado al medicamento. Como dichas reacciones provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a Glivec.

Reacciones adversas desde la comercialización del producto

Infecciones e infestaciones		
	De frecuencia desconocida	Reactivación de la hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso		
	Infrecuente	Edema cerebral
Trastornos oculares		
	Raro	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos		
	Raro	Pericarditis, taponamiento cardíaco
Trastornos vasculares		
	Infrecuente	Trombosis o embolia
	Muy raro	Choque anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
	Infrecuente	Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , neumopatía intersticial
Trastornos gastrointestinales		
	Infrecuente	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ²
	Raro	Diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (GAVE)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Infrecuente	Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
	Raro	Queratosis liquenoide, liquen plano

Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica
De frecuencia desconocida	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Dolor osteomuscular tras la interrupción del tratamiento (incluidos mialgia, dolor en las extremidades, artralgia. dolor óseo y dolor espinal)
Raro	Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía
De frecuencia desconocida	Retraso del crecimiento infantil
Trastornos del aparato reproductor	
Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Raro	Síndrome de lisis tumoral
¹ Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes severas. ² Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal.	

Descripción de reacciones adversas específicas

Mielodepresión

La mielodepresión es muy frecuente en los pacientes con cáncer tratados con Glivec. La mielodepresión, la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 registradas con mayor frecuencia. La mielosupresión en los pacientes con LMC tratados con Glivec fue generalmente reversible y en la mayoría de los casos no obligó a interrumpir la administración ni a reducir la dosis. Pocos pacientes

necesitaron la retirada del medicamento. También se han notificado otros eventos adversos, como pancitopenia, linfocitopenia y depresión medular.

La depresión hemática alcanzaba su grado máximo con la dosis mayor y también parecía depender del estadio de la LMC; la neutropenia y la trombocitopenia de grados 3 o 4 fueron entre 4 y 6 veces más frecuentes en los pacientes con LMC en crisis blástica o en fase acelerada (44% y 63%, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% y 8,9%, respectivamente). Estas reacciones suelen tratarse reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento con Glivec y rara vez requieren la retirada definitiva del tratamiento. La incidencia de toxicidad hemática es menor en los pacientes con tumores sólidos (como los TEGI) que en los pacientes con leucemias Ph+ (la frecuencia de neutropenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 es de aproximadamente el 10% y el 1%, respectivamente).

Hemorragias

No es raro observar hemorragias del SNC y gastrointestinales en los pacientes con LMC que presentan un deterioro de la función medular antes del tratamiento. Las hemorragias son complicaciones conocidas en los enfermos graves de leucemia y pueden ser consecuencia de la trombocitopenia o, más raramente, de una disfunción trombocítica. No obstante, no todos los pacientes que sufren hemorragias del SNC y gastrointestinales durante el tratamiento con imatinib presentan trombocitopenias.

La manifestación más frecuente del sangrado clínicamente significativo es la hemorragia gastrointestinal, que afecta sobre todo a los pacientes con LMC avanzada o con TEGI metastásicos, en los que el sangrado puede ser una manifestación de la enfermedad subyacente como consecuencia de la hemorragia o la necrosis tumoral. La menor frecuencia de hemorragia gastrointestinal se observó generalmente en la indicación de tratamiento de primera línea de la LMC y de tratamiento adyuvante de los TEGI. También se han recibido notificaciones esporádicas de ectasia vascular antral gástrica (GAVE) durante la comercialización de Glivec.

Edema y retención de líquido

El edema es una reacción adversa frecuente del imatinib, se manifiesta en más del 50% de los pacientes que reciben el medicamento en cualquiera de sus indicaciones. Depende de la dosis, y al parecer existe una correlación entre su aparición y las concentraciones plasmáticas de imatinib. La manifestación más común es el edema periorbitario, mientras que el edema de las extremidades inferiores es un poco menos frecuente. No suele requerir ningún tratamiento específico. Los demás casos de retención de líquido son mucho menos comunes, pero pueden ser graves debido a la ubicación anatómica del sitio afectado. El más frecuente fue el derrame pleural, que se observó predominantemente en los pacientes con LMC avanzada y TEGI metastásicos. La frecuencia de insuficiencia cardíaca fue generalmente baja en los pacientes con edema y retención de líquido, pero mayor en los pacientes con LMC avanzada que en los demás grupos. Ello puede deberse al estado agravado de los pacientes con LMC avanzada. Se

observó la misma tendencia en la insuficiencia renal en los pacientes con edema y retención de líquido.

En un estudio clínico, la frecuencia de eventos indicativos de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 1,5% con el imatinib frente al 1,1% con el IFN- α en los pacientes con LMC de diagnóstico reciente. La frecuencia fue considerablemente más elevada en los pacientes con LMC transformada (en fase acelerada o en crisis blástica) y en los pacientes de mayor edad o con un valor inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dl. Desde entonces, se han venido vigilando de forma continua la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la disfunción del ventrículo izquierdo en el Informe Periódico de Seguridad (PSUR). En cualquiera de las indicaciones, la observación de una frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva mayor en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI podría indicar diferencias en algunos de los factores de riesgo vinculados con la enfermedad. Además, un análisis especial recientemente publicado de eventos cardíacos ocurridos en el estudio del EORTC – Organismo Europeo para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer– realizado en 942 pacientes con TEGI de carácter irresecable o metastásico permitió concluir que el imatinib no provoca insuficiencia ventricular izquierda en los pacientes con TEGI: la incidencia observada en estos pacientes fue de alrededor del 0,2%, pero puede llegar a ser de hasta el 2% en una población con cardiopatías preexistentes.

Exantemas y reacciones adversas cutáneas severas

Se han notificado casos de exantema eritematoso, maculopapuloso y pruriginoso generalizado que puede desaparecer en el curso del tratamiento. Algunos pacientes pueden padecer prurito no acompañado de exantema y en ocasiones se observa un componente exfoliativo. Una nueva exposición al medicamento provoca la reaparición del exantema en algunos pacientes, pero no en todos. Estas erupciones suelen responder al tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides locales. A veces se necesitan corticoesteroides sistémicos.

Se han observado exantemas hasta en un tercio de los pacientes tratados con imatinib en alguna de sus indicaciones. A menudo se trata de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas, maculopapulosas o exfoliativas en el antebrazo, el tronco o la cara o generalizadas con expresión sistémica. Las biopsias de la piel han revelado una reacción tóxica al fármaco y la presencia de un infiltrado celular mixto. La mayoría de los exantemas son leves y remiten de forma espontánea, pero los casos más graves, como el síndrome de

Stevens-Johnson, la necrólisis epidémica tóxica, el eritema multiforme o el DRESS, pueden necesitar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Como cabía esperar, las reacciones cutáneas fueron más frecuentes con el imatinib que con el placebo en el estudio clínico del fármaco como tratamiento adyuvante de los TEGI.

Hepatotoxicidad

Durante los ensayos preclínicos y clínicos se ha observado hepatotoxicidad, en ocasiones severa. Las anomalías de las pruebas de la función hepática consisten generalmente en aumentos leves de las transaminasas, aunque en una minoría de pacientes se observan cifras elevadas de bilirrubina. La hepatotoxicidad suele aparecer en los dos primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones se manifiesta al cabo de 6 a 12 meses de tratamiento. Los valores generalmente se normalizan después de interrumpir el tratamiento durante 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Se han observado concentraciones séricas bajas de fosfato e hipofosfatemia (hasta de grados 3 o 4) de manera relativamente frecuente en todas las indicaciones, pero no se ha dilucidado el origen ni la importancia clínica de este hallazgo. Se ha demostrado que el imatinib inhibe la diferenciación de los monocitos humanos en osteoclastos. La disminución se acompañó de una reducción de la capacidad de resorción de estas células. En presencia del imatinib, se observa una disminución de RANKL (factor de diferenciación de osteoclastos) dependiente de la dosis en los osteoclastos. La inhibición constante de la actividad osteoclástica puede provocar una respuesta compensadora que da lugar a un aumento de las concentraciones de PTH (hormona paratiroidea). Aún no se ha esclarecido la importancia clínica de los resultados preclínicos y no se ha demostrado una asociación con las reacciones adversas óseas (por ejemplo, fracturas).

Durante el programa de desarrollo clínico no se determinó sistemáticamente la concentración sérica de fosfato en todos los estudios. Si bien se planteó inicialmente la hipótesis de que la hipofosfatemia podría depender de la dosis, los resultados interpretables de 24 meses del estudio TOPS de Fase III, diseñado para investigar la relación entre la dosis y algunas variables de seguridad en los pacientes con LMC recién diagnosticada, mostraron una reducción de la concentración sérica de fosfato o de calcio de grado 3 o 4 en el 19,1% frente al 15,5% y en el 5,1% frente al 0,9% de los pacientes tratados con 400 y 800 mg, respectivamente.

Obstrucción, perforación y úlceras gastrointestinales

La úlcera gastrointestinal, que en casos extremos puede ser una manifestación de la irritación local causada por el imatinib, se ha observado en una proporción reducida de pacientes en todas las indicaciones. La hemorragia o necrosis tumoral, la obstrucción y la perforación gastrointestinal parecen relacionarse con la enfermedad y se han producido exclusivamente o con mayor frecuencia en los pacientes con TEGI. En el caso de los TEGI metastásicos, puede ocurrir necrosis tumoral en el marco de la respuesta del tumor, que rara vez conduce a una perforación. La máxima incidencia de obstrucción o íleo gastrointestinales se observó en la población con TEGI, posiblemente debido a la obstrucción tumoral causada por los TEGI metastásicos, así como en la indicación de tratamiento adyuvante por las adherencias resultantes de una intervención quirúrgica previa.

Síndrome de lisis tumoral

Cabe la posibilidad de que exista una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con Glivec, aunque algunos casos se prestaban a confusión debido a la administración de otros medicamentos y a la existencia de factores de riesgo independientes

Retraso del crecimiento infantil

Glivec parece afectar la estatura de los niños, especialmente la de los prepúberes. No se puede descartar que exista una relación causal entre el retraso del crecimiento infantil y el tratamiento con Glivec, aunque en algunos casos de retraso del crecimiento en la LMC se disponía de escasa información.

Reacciones adversas respiratorias severas

Se han observado con Glivec eventos respiratorios severos, a veces mortales, como insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, neumopatía intersticial y fibrosis pulmonar. En muchos de esos casos existían previamente afecciones cardíacas o ulmonares que podían asociarse a eventos pulmonares severos.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

En la LMC, un hallazgo constante en todos los estudios fueron las citopenias, especialmente la neutropenia y la trombocitopenia, que tendieron a manifestarse con mayor frecuencia cuando la dosis era $\square$ 750 mg (estudio de fase I). No obstante, la incidencia de citopenias también dependía claramente del estadio de la enfermedad. Las citopenias eran menos habituales en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC que en otros pacientes con LMC.

En los pacientes en crisis blástica o en fase acelerada, la frecuencia de neutropenias de grado 3 o 4 ($RAN < 1,0 \times 10^9/l$) y de trombocitopenias (cifra de trombocitos $< 50 \times 10^9/l$) fue 4 a 6 veces mayor (59-64% y 44-63% de neutropenias y trombocitopenias, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% de neutropenia y 8,9% de trombocitopenia). En la LMC recién diagnosticada en fase crónica se observó neutropenia de grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (cifra de trombocitos $< 10 \times 10^9/l$) en el 3,6% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos fue por lo general de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos eventos pudieron contrarrestarse generalmente con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Glivec, aunque en ciertas ocasiones debió suspenderse definitivamente el tratamiento. En niños con LMC, las reacciones adversas más frecuentes fueron las citopenias de grado 3 o 4 que consistieron en neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas reacciones se presentaron generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

En los pacientes con TEGI malignos de carácter irresecable o metastásico (estudio B2222) se registró anemia de grado 3 y 4 en el 5,4% y el 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pudieron relacionarse con hemorragias gastrointestinales o intratumorales en por lo menos algunos de esos pacientes. Se observaron neutropenias de grado 3 y 4 en el 7,5% y el 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenias de grado 3 en el 0,7% de los pacientes.

Ningún paciente presentó trombocitopenias de grado 4. Las disminuciones de las cifras de leucocitos y neutrófilos se produjeron principalmente en las primeras seis semanas de tratamiento, observándose valores relativamente estables posteriormente.

Bioquímica

Se han observado aumentos pronunciados de las transaminasas (< 5%) o de la bilirrubina (< 1%) en pacientes con LMC, que por lo general cedieron con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Glivec (la duración mediana de estos episodios fue de una semana aproximadamente). En menos del 1% de los pacientes con LMC, el tratamiento debió suspenderse definitivamente por anomalías en las pruebas de la función hepática. En los pacientes con TEGI (estudio B2222) se registraron un 6,8% de aumentos de grado 3 o 4 de la ALAT (alanina-transaminasa) y un 4,8% de aumentos de grado 3 o 4 de la ASAT (aspartatotransaminasa).

El aumento de la bilirrubina era inferior al 3%.

Ha habido casos de hepatitis citolítica y colestásica y de insuficiencia hepática, algunos de ellos mortales.

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:

- Adición de reacciones adversas.
- Prospecto Internacional (IPL) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0825-s de fecha de distribución 29 de agosto de 2016.
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0825-s de fecha de distribución 29 de agosto de 2016.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Glivec en los seres humanos se ha caracterizado adecuadamente durante más de 12 años de utilización clínica del producto. Durante el desarrollo clínico, la mayoría de los pacientes presentaron reacciones adversas en algún momento. Las más frecuentes (> 10%) son: neutropenia, trombocitopenia,

anemia, cefalea, dispepsia, edema, aumento de peso, náuseas, vómitos, calambres musculares, dolor osteomuscular, diarrea, exantema, cansancio y dolor abdominal. Los eventos fueron leves o moderados y solo entre el 2 y el 5% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento debido a eventos relacionados con el medicamento.

Los pacientes adultos y pediátricos con leucemias Ph+ presentan reacciones adversas similares.

Las diferencias que se observan en los pacientes con leucemias Ph+ y con tumores sólidos son una mayor incidencia e intensidad de la mielodepresión en las leucemias Ph+ y de hemorragias gastrointestinales e intratumorales en los pacientes con TEGI, probablemente por factores vinculados con la enfermedad. La mielodepresión, los eventos gastrointestinales, el edema y el exantema son frecuentes en ambas poblaciones de pacientes. Otras afecciones gastrointestinales, como la obstrucción, la perforación y las úlceras gastrointestinales, parecen ser más específicas de cada indicación. Otros eventos adversos importantes observados tras la exposición a Glivec y que pueden guardar una relación causal con el medicamento son:

hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda, hipofosfatemia, reacciones adversas respiratorias severas y síndrome de lisis tumoral, así como retraso del crecimiento en los niños.

Según la severidad de las reacciones quizás sea preciso ajustar la dosis y en raras ocasiones puede que se justifique retirar el medicamento.

Las reacciones adversas (Tablas 2 y 3) se han ordenado por orden de frecuencia, primero figuran las más frecuentes, aplicando 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 comunicaciones aisladas. Las reacciones adversas y las frecuencias indicadas en la Tabla 2 derivan de los estudios clínicos realizados para el registro de Glivec como tratamiento de la LMC y los TEGI.

Reacciones adversas en estudios clínicos de LMC y TEGI

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	: Herpes zóster, herpes simple, rinofaringitis, neumonía ¹ , sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, septicemia
Raro	: Micosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente	: Neutropenia, trombocitopenia, anemia
Frecuente	: Pancitopenia, neutropenia febril

Infrecuente	: Trombocitemia, linfocitopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
Raro	: Anemia hemolítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	: Anorexia
Infrecuente	: Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
Raro	: Hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	: Insomnio
Infrecuente	: Depresión, disminución de la libido, angustia
Raro	: Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente: Cefalea²	
Frecuente	: Mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia
Infrecuente	: Migraña (jaqueca), somnolencia, síncope, neuropatía periférica, deterioro de la memoria, ciática, síndrome de las piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral.
Raro	: Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuente	: Edema palpebral, aumento de lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
Infrecuente	: Irritación ocular, dolor ocular, edema orbitario, hemorragia esclerótica, hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
Raro	: Cataratas, glaucoma, papiledema
Trastornos del oído y del laberinto	
Infrecuente	: Vértigo, acúfenos, hipoacusia
Trastornos cardíacos	
Infrecuente	: Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva³, edema pulmonar
Raro	: Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
Trastornos vasculares⁴	
Frecuente	: Crisis vasomotoras, hemorragia
Infrecuente	: Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frío en las extremidades, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente	: Disnea, epistaxis, tos
Infrecuente	: Derrame pleural⁵, dolor laringofaríngeo, faringitis
Raro	: Dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente: Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal⁶	
Frecuente	: Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad bucal, gastritis
Infrecuente	: Estomatitis, úlcera bucal, hemorragia gastrointestinal⁷, eructo, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfgia, pancreatitis

Raro	: Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal (enteropatía inflamatoria)
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	: Aumento de enzimas hepáticas
Infrecuente	: Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
Raro	: Insuficiencia hepática⁹, necrosis hepática⁹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente: Edema periorbitario, dermatitis o eccema o exantema	
Frecuente	: Prurito, edema facial, sequedad de piel, eritema, alopecia, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad.
Infrecuente	: Exantema pustuloso, contusiones, hiperhidrosis, urticaria, equimosis, mayor predisposición a padecer hematomas, hipotricosis, hipopigmentación cutánea, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación cutánea, erupciones bullosas
Raro	: Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), cambio de coloración de las uñas, edema angioneurótico, exantema vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantematosa aguda generalizada.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	: Espasmos y calambres musculares, dolor osteomuscular que incluye mialgia, artralgia y dolor óseo⁸
Frecuente	: Hinchazón articular
Infrecuente	: Rigidez articular y muscular
Raro	: Debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios	
Infrecuente	: Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Infrecuente	: Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, irregularidad menstrual, disfunción sexual, dolor de pezón, aumento del tamaño de las mamas, edema escrotal.
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuente	: Edema y retención de líquido, fatiga
Frecuente	: Debilidad, fiebre (pirexia), anasarca, escalofríos moderados, escalofríos intensos
Infrecuente	: Dolor torácico, malestar general
Pruebas complementarias	
Muy frecuente:	Aumento de peso
Frecuente	: Disminución de peso
Infrecuente	: Aumento de creatinina, de creatina-fosfocinasa, de lactato-deshidrogenasa y de fosfatasa alcalina en sangre.
Raro	: Aumento de amilasa en sangre

1 La neumonía se notificó con más frecuencia en los pacientes con LMC transformada y en los pacientes con TEGI.

2 La cefalea fue la reacción más frecuente en los pacientes con TEGI.

3 A juzgar por el número de pacientes-año, los eventos cardíacos (como la insuficiencia cardíaca congestiva) fueron más frecuentes en los pacientes con LMC transformada que en los pacientes con LMC crónica.

4 Las crisis vasomotoras fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI, y los eventos hemorrágicos (hematoma, hemorragia) más frecuentes en los pacientes con TEGI y con LMC transformada (LMC en fase acelerada o en crisis blástica).

5 El derrame pleural fue más frecuente en los pacientes con TEGI y en los pacientes con LMC transformada

(LMC en fase acelerada o en crisis blástica) que en los pacientes con LMC crónica.

6/7 El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes con TEGI.

8 El dolor osteomuscular y los eventos relacionados fueron más frecuentes en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI.

9 Se han notificado casos mortales de insuficiencia hepática y necrosis hepática.

Los siguientes tipos de reacciones adversas se han observado desde la comercialización o durante los estudios clínicos adicionales de Glivec.

Comprenden las notificaciones espontáneas de casos y las reacciones adversas severas registradas en estudios clínicos más pequeños o que aún no han finalizado y en los programas de acceso ampliado al medicamento. Como dichas reacciones provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a Glivec.

Reacciones adversas desde la comercialización del producto

Infecciones e infestaciones		
	De frecuencia desconocida	Reactivación de la hepatitis B
Trastornos del sistema nervioso		
	Infrecuente	Edema cerebral
Trastornos oculares		
	Raro	Hemorragia vítrea
Trastornos cardíacos		
	Raro	Pericarditis, taponamiento cardíaco
Trastornos vasculares		
	Infrecuente	Trombosis o embolia
	Muy raro	Choque anafiláctico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
	Infrecuente	Insuficiencia respiratoria aguda ¹ , neumopatía intersticial
Trastornos gastrointestinales		

Infrecuente	Íleo u obstrucción intestinal, hemorragia o necrosis tumoral, perforación gastrointestinal ²
Raro	Diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (GAVE)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente	Eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)
Raro	Queratosis liquenoide, liquen plano
Muy raro	Necrólisis epidérmica tóxica
De frecuencia desconocida	Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Dolor osteomuscular tras la interrupción del tratamiento (incluidos mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo y dolor espinal)
Raro	Necrosis avascular u osteonecrosis de la cadera, rabdomiólisis o miopatía
De frecuencia desconocida	Retraso del crecimiento infantil
Trastornos del aparato reproductor	
Muy raro	Cuerpo lúteo hemorrágico o quiste ovárico hemorrágico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)	

Raro	Síndrome de lisis tumoral
¹ Se han notificado casos mortales en pacientes con enfermedad avanzada, infecciones severas, neutropenia severa y otras afecciones concomitantes severas.	
² Se han notificado casos mortales de perforación gastrointestinal.	

Descripción de reacciones adversas específicas

Mielodepresión

La mielodepresión es muy frecuente en los pacientes con cáncer tratados con Glivec. La mielodepresión, la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 registradas con mayor frecuencia. La mielosupresión en los pacientes con LMC tratados con Glivec fue generalmente reversible y en la mayoría de los casos no obligó a interrumpir la administración ni a reducir la dosis. Pocos pacientes necesitaron la retirada del medicamento. También se han notificado otros eventos adversos, como pancitopenia, linfocitopenia y depresión medular.

La depresión hemática alcanzaba su grado máximo con la dosis mayor y también parecía depender del estadio de la LMC; la neutropenia y la trombocitopenia de grados 3 o 4 fueron entre 4 y 6 veces más frecuentes en los pacientes con LMC en crisis blástica o en fase acelerada (44% y 63%, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% y 8,9%, respectivamente). Estas reacciones suelen tratarse reduciendo la dosis o interrumpiendo el tratamiento con Glivec y rara vez requieren la retirada definitiva del tratamiento. La incidencia de toxicidad hemática es menor en los pacientes con tumores sólidos (como los TEGI) que en los pacientes con leucemias Ph+ (la frecuencia de neutropenia y trombocitopenia de grados 3 o 4 es de aproximadamente el 10% y el 1%, respectivamente).

Hemorragias

No es raro observar hemorragias del SNC y gastrointestinales en los pacientes con LMC que presentan un deterioro de la función medular antes del tratamiento. Las hemorragias son complicaciones conocidas en los enfermos graves de leucemia y pueden ser consecuencia de la trombocitopenia o, más raramente, de una disfunción trombocítica. No obstante, no todos los pacientes que sufren hemorragias del SNC y gastrointestinales durante el tratamiento con imatinib presentan trombocitopenias.

La manifestación más frecuente del sangrado clínicamente significativo es la hemorragia gastrointestinal, que afecta sobre todo a los pacientes con LMC avanzada o con TEGI metastásicos, en los que el sangrado puede ser una

manifestación de la enfermedad subyacente como consecuencia de la hemorragia o la necrosis tumoral. La menor frecuencia de hemorragia gastrointestinal se observó generalmente en la indicación de tratamiento de primera línea de la LMC y de tratamiento adyuvante de los TEGI. También se han recibido notificaciones esporádicas de ectasia vascular antral gástrica (GAVE) durante la comercialización de Glivec.

Edema y retención de líquido

El edema es una reacción adversa frecuente del imatinib, se manifiesta en más del 50% de los pacientes que reciben el medicamento en cualquiera de sus indicaciones. Depende de la dosis, y al parecer existe una correlación entre su aparición y las concentraciones plasmáticas de imatinib. La manifestación más común es el edema periorbitario, mientras que el edema de las extremidades inferiores es un poco menos frecuente. No suele requerir ningún tratamiento específico. Los demás casos de retención de líquido son mucho menos comunes, pero pueden ser graves debido a la ubicación anatómica del sitio afectado. El más frecuente fue el derrame pleural, que se observó predominantemente en los pacientes con LMC avanzada y TEGI metastásicos. La frecuencia de insuficiencia cardíaca fue generalmente baja en los pacientes con edema y retención de líquido, pero mayor en los pacientes con LMC avanzada que en los demás grupos. Ello puede deberse al estado agravado de los pacientes con LMC avanzada. Se observó la misma tendencia en la insuficiencia renal en los pacientes con edema y retención de líquido.

En un estudio clínico, la frecuencia de eventos indicativos de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 1,5% con el imatinib frente al 1,1% con el IFN- α en los pacientes con

LMC de diagnóstico reciente. La frecuencia fue considerablemente más elevada en los pacientes con LMC transformada (en fase acelerada o en crisis blástica) y en los pacientes de mayor edad o con un valor inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dl. Desde entonces, se han venido vigilando de forma continua la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la disfunción del ventrículo izquierdo en el Informe Periódico de Seguridad (PSUR). En cualquiera de las indicaciones, la observación de una frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva mayor en los pacientes con LMC que en los pacientes con TEGI podría indicar diferencias en algunos de los factores de riesgo vinculados con la enfermedad. Además, un análisis especial recientemente publicado de eventos cardíacos ocurridos en el estudio del EORTC – Organismo Europeo para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer– realizado en 942 pacientes con TEGI de carácter irresecable o metastásico permitió concluir que el imatinib no provoca insuficiencia ventricular izquierda en los pacientes con TEGI: la incidencia observada en estos pacientes fue de alrededor del 0,2%, pero puede llegar a ser de hasta el 2% en una población con cardiopatías preexistentes. Exantemas y reacciones adversas cutáneas severas

Se han notificado casos de exantema eritematoso, maculopapuloso y pruriginoso generalizado que puede desaparecer en el curso del tratamiento. Algunos pacientes pueden padecer prurito no acompañado de exantema y en ocasiones se observa un componente exfoliativo. Una nueva exposición al medicamento provoca la reaparición del exantema en algunos pacientes, pero no en todos. Estas erupciones suelen responder al tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides locales. A veces se necesitan corticoesteroides sistémicos.

Se han observado exantemas hasta en un tercio de los pacientes tratados con imatinib en alguna de sus indicaciones. A menudo se trata de lesiones pruriginosas, generalmente eritematosas, maculopapulosas o exfoliativas en el antebrazo, el tronco o la cara o generalizadas con expresión sistémica. Las biopsias de la piel han revelado una reacción tóxica al fármaco y la presencia de un infiltrado celular mixto. La mayoría de los exantemas son leves y remiten de forma espontánea, pero los casos más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidémica tóxica, el eritema multiforme o el DRESS, pueden necesitar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Como cabía esperar, las reacciones cutáneas fueron más frecuentes con el imatinib que con el placebo en el estudio clínico del fármaco como tratamiento adyuvante de los TEGI.

Hepatotoxicidad

Durante los ensayos preclínicos y clínicos se ha observado hepatotoxicidad, en ocasiones severa. Las anomalías de las pruebas de la función hepática consisten generalmente en aumentos leves de las transaminasas, aunque en una minoría de pacientes se observan cifras elevadas de bilirrubina. La hepatotoxicidad suele aparecer en los dos primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones se manifiesta al cabo de 6 a 12 meses de tratamiento. Los valores generalmente se normalizan después de interrumpir el tratamiento durante 1 a 4 semanas.

Hipofosfatemia

Se han observado concentraciones séricas bajas de fosfato e hipofosfatemia (hasta de grados 3 o 4) de manera relativamente frecuente en todas las indicaciones, pero no se ha dilucidado el origen ni la importancia clínica de este hallazgo. Se ha demostrado que el imatinib inhibe la diferenciación de los monocitos humanos en osteoclastos. La disminución se acompañó de una reducción de la capacidad de resorción de estas células. En presencia del imatinib, se observa una disminución de RANKL (factor de diferenciación de osteoclastos) dependiente de la dosis en los osteoclastos. La inhibición constante de la actividad osteoclástica puede provocar una respuesta compensadora que da lugar a un aumento de las concentraciones de PTH (hormona paratiroidea). Aún no se ha esclarecido la importancia clínica de los resultados preclínicos y no se ha demostrado una asociación con las reacciones adversas óseas (por ejemplo, fracturas).

Durante el programa de desarrollo clínico no se determinó sistemáticamente la concentración sérica de fosfato en todos los estudios. Si bien se planteó inicialmente la hipótesis de que la hipofosfatemia podría depender de la dosis, los resultados interpretables de 24 meses del estudio TOPS de Fase III, diseñado para investigar la relación entre la dosis y algunas variables de seguridad en los pacientes con LMC recién diagnosticada, mostraron una reducción de la concentración sérica de fosfato o de calcio de grado 3 o 4 en el 19,1% frente al 15,5% y en el 5,1% frente al 0,9% de los pacientes tratados con 400 y 800 mg, respectivamente.

Obstrucción, perforación y úlceras gastrointestinales

La úlcera gastrointestinal, que en casos extremos puede ser una manifestación de la irritación local causada por el imatinib, se ha observado en una proporción reducida de pacientes en todas las indicaciones. La hemorragia o necrosis tumoral, la obstrucción y la perforación gastrointestinal parecen relacionarse con la enfermedad y se han producido exclusivamente o con mayor frecuencia en los pacientes con TEGI. En el caso de los TEGI metastásicos, puede ocurrir necrosis tumoral en el marco de la respuesta del tumor, que rara vez conduce a una perforación. La máxima incidencia de obstrucción o íleo gastrointestinales se observó en la población con TEGI, posiblemente debido a la obstrucción tumoral causada por los TEGI metastásicos, así como en la indicación de tratamiento adyuvante por las adherencias resultantes de una intervención quirúrgica previa.

Síndrome de lisis tumoral

Cabe la posibilidad de que exista una relación causal entre el síndrome de lisis tumoral y el tratamiento con Glivec, aunque algunos casos se prestaban a confusión debido a la administración de otros medicamentos y a la existencia de factores de riesgo independientes

Retraso del crecimiento infantil

Glivec parece afectar la estatura de los niños, especialmente la de los prepúberes. No se puede descartar que exista una relación causal entre el retraso del crecimiento infantil y el tratamiento con Glivec, aunque en algunos casos de retraso del crecimiento en la LMC se disponía de escasa información.

Reacciones adversas respiratorias severas

Se han observado con Glivec eventos respiratorios severos, a veces mortales, como insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, neumopatía intersticial y fibrosis pulmonar. En muchos de esos casos existían previamente afecciones cardíacas o ulmonares que podían asociarse a eventos pulmonares severos.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Hematología

En la LMC, un hallazgo constante en todos los estudios fueron las citopenias, especialmente la neutropenia y la trombocitopenia, que tendieron a manifestarse con mayor frecuencia cuando la dosis era $\square 750$ mg (estudio de fase I). No obstante, la incidencia de citopenias también dependía claramente del estadio de la enfermedad. Las citopenias eran menos habituales en los pacientes con diagnóstico reciente de LMC que en otros pacientes con LMC.

En los pacientes en crisis blástica o en fase acelerada, la frecuencia de neutropenias de grado 3 o 4 ($RAN < 1,0 \times 10^9/l$) y de trombocitopenias (cifra de trombocitos $< 50 \times 10^9/l$) fue 4 a 6 veces mayor (59-64% y 44-63% de neutropenias y trombocitopenias, respectivamente) que en los pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica (16,7% de neutropenia y 8,9% de trombocitopenia). En la LMC recién diagnosticada en fase crónica se observó neutropenia de grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (cifra de trombocitos $< 10 \times 10^9/l$) en el 3,6% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente. La duración mediana de los episodios neutropénicos y trombocitopénicos fue por lo general de 2 a 3 semanas y de 3 a 4 semanas, respectivamente. Estos eventos pudieron contrarrestarse generalmente con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Glivec, aunque en ciertas ocasiones debió suspenderse definitivamente el tratamiento. En niños con LMC, las reacciones adversas más frecuentes fueron las citopenias de grado 3 o 4 que consistieron en neutropenia, trombocitopenia y anemia. Estas reacciones se presentaron generalmente durante los primeros meses de tratamiento.

En los pacientes con TEGl malignos de carácter irresecable o metastásico (estudio B2222) se registró anemia de grado 3 y 4 en el 5,4% y el 0,7% de los pacientes, respectivamente, que pudieron relacionarse con hemorragias gastrointestinales o intratumorales en por lo menos algunos de esos pacientes. Se observaron neutropenias de grado 3 y 4 en el 7,5% y el 2,7% de los pacientes, respectivamente, y trombocitopenias de grado 3 en el 0,7% de los pacientes.

Ningún paciente presentó trombocitopenias de grado 4. Las disminuciones de las cifras de leucocitos y neutrófilos se produjeron principalmente en las primeras seis semanas de tratamiento, observándose valores relativamente estables posteriormente.

Bioquímica

Se han observado aumentos pronunciados de las transaminasas ($< 5\%$) o de la bilirrubina

($< 1\%$) en pacientes con LMC, que por lo general cedieron con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Glivec (la duración mediana de estos

episodios fue de una semana aproximadamente). En menos del 1% de los pacientes con LMC, el tratamiento debió suspenderse definitivamente por anomalías en las pruebas de la función hepática. En los pacientes con TEGI (estudio B2222) se registraron un 6,8% de aumentos de grado 3 o 4 de la ALAT (alanina-transaminasa) y un 4,8% de aumentos de grado 3 o 4 de la ASAT (aspartatotransaminasa).

El aumento de la bilirrubina era inferior al 3%.

Ha habido casos de hepatitis citolítica y colestásica y de insuficiencia hepática, algunos de ellos mortales.

3.4.20 FORADIL 12 µg POLVO SECO CAPSULAS PARA INHALACIÓN

Expediente : 19974537
 Radicado : 2016154344
 Fecha : 31/10/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula blanda contiene 0.012mg de fumarato de formoterol, micronizado

Forma Farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: Pacientes asmáticos, asociado a un tratamiento de un corticosteroide inhalado (CI). Profilaxis del broncoespasmo inducido por alérgenos inhalados, el aire frío o el ejercicio. Profilaxis y tratamiento de la broncoconstricción en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reversible o irreversible, como la bronquitis crónica y el enfisema. Se ha demostrado que foradil mejora la calidad de vida de los pacientes con EPOC.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al formoterol o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias:

Muerte relacionada con el asma:

El formoterol, principio activo del foradil, pertenece a la clase de agonistas adrenérgicos β_2 acción prolongada, en un estudio con salmeterol que es un agonista β_2 de acción prolongada distinto, se observó una mayor mortalidad por asma en los pacientes tratados con salmeterol (13/13 176) que en los tratados con el placebo (3/13 179). No se han realizado estudios adecuados para determinar si la tasa de mortalidad por asma también

se aumenta específicamente con foradil, por lo que debido a los reportes de mortalidad asociada al uso de antagonistas β_2 en general, esta advertencia se mantiene dentro del inserto del producto.

Dosis recomendada:

La dosis de foradil® debe adaptarse a las necesidades del paciente y debe ser la mínima dosis que permita alcanzar el objetivo terapéutico. No se debe sobrepasar la dosis máxima recomendada.

Necesidad de tratamiento antiinflamatorio concomitante en el asma :

en los pacientes asmáticos, foradil, un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP), debe administrarse únicamente en asociación con un corticoesteroide inhalado (ci), si no se ha logrado un control adecuado con un IC solo o cuando la gravedad de la enfermedad justifique claramente la instauración de un tratamiento con una asociación de un ci y un ABAP.

En niños de entre 5 y 12 años de edad, se recomienda el tratamiento con un producto que contenga una asociación de un ci con un abap, salvo en los casos que requieran la administración separada de un ci y un ABAP.

Foradil no debe utilizarse en asociación con otro ABAP.

Siempre que se prescriba foradil se debe evaluar la idoneidad del tratamiento antiinflamatorio que reciben los pacientes. Se debe aconsejar al paciente de proseguir con el tratamiento antiinflamatorio sin modificaciones tras la instauración de foradil, incluso si los síntomas mejoran.

Una vez controlados los síntomas asmáticos, se puede considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de foradil. Es importante controlar al paciente periódicamente a medida que se reducen las dosis. Debe administrarse la dosis eficaz mínima de foradil.

Agudizaciones del asma:

Los ensayos clínicos con foradil® revelaron una mayor incidencia de agudizaciones graves del asma en los pacientes tratados con foradil® que en los que recibieron el placebo, especialmente en los pacientes de entre 5 y 12 años de edad. Sin embargo, esos estudios no permiten cuantificar con precisión las diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a las tasas de agudizaciones graves del asma.

El médico debe volver a evaluar el tratamiento antiasmático si los síntomas persisten o si es necesario aumentar el número de dosis de foradil® para controlarlos, porque esto constituye generalmente un signo de recrudecimiento de la enfermedad subyacente.

No se debe administrar foradil ni aumentar su dosis durante una agudización asmática.

foradil no debe utilizarse para aliviar los síntomas del asma aguda. En caso de crisis aguda, se debe administrar un agonista β_2 de acción breve. Se debe solicitar al paciente que busque atención médica de inmediato si el asma recrudece de forma repentina.

Procesos concomitantes:

Se requiere un cuidado y una supervisión especiales, así como una atención especial a los límites posológicos, cuando se prescriba foradil® a pacientes con las siguientes afecciones:

Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (en particular bloqueo auriculoventricular de tercer grado), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma, feocromocitoma, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, tirotoxicosis o sospecha o confirmación de prolongación del intervalo qt (qt_c >0,44 segundos;

Debido al efecto hiperglucemiante de los estimulantes β_2 , como foradil, se recomienda vigilar adicionalmente la glucemia en los pacientes diabéticos.

Hipopotasemia:

Los tratamientos con agonistas β_2 , como foradil, pueden causar hipopotasemias potencialmente graves. La hipopotasemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. Se recomienda una especial cautela en los pacientes con asma grave, pues la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden acentuar la hipopotasemia. En tales situaciones se aconseja vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Broncospasmo paradójico:

Como ocurre con otros tratamientos inhalados, se debe tener presente la posibilidad de broncospasmo paradójico. En tal caso, debe retirarse inmediatamente el medicamento y sustituirse por un tratamiento alternativo.

Vía incorrecta de administración

Ha habido informes de pacientes que por error ingirieron cápsulas de foradil en vez de introducirlas en el inhalador aerolizer. La mayoría de estas ingestiones no se acompañaron de efectos secundarios. Los proveedores de servicios sanitarios deberían asesorar a los pacientes sobre cómo utilizar correctamente foradil® con el aerolizer. Cuando un paciente a quien se le ha prescrito foradil® aerolizer señala que no ha notado

mejoría en su respiración, el proveedor de servicios sanitarios debe preguntarle de qué manera utiliza el foradil® aerolizer.

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión NPI, 22 de Julio de 2015
- Información para prescribir versión NPI, 22 de Julio de 2015.

Nuevas reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

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

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos

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

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

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunitario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES): Reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

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

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

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

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anafilaxia

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

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

Tumores malignos

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

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

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

Accidentes tromboembólicos arteriales

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

en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos

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

Parasitosis

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la solicitud puesto que la información de las reacciones adversas que coloca corresponde a otro producto.

3.4.21 COZAAR® 50 mg TABLETAS COZAAR® 100 mg TABLETAS

Expediente : 59606 / 59605
Radicado : 2016154723 / 2016154728
Fecha : 01/11/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 50mg de Losartán potásico
Cada tableta contiene 100mg de Losartán potásico

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Indicación de cozaar en el tratamiento de falla cardíaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la ECA ya no se considera apropiado.

Antihipertensor. Protección renal en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria".

La indicación de cozaar en el tratamiento de falla cardíaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la ECA ya no se considera apropiado. No se recomienda intercambiar a cozaar los pacientes con falla cardíaca que están estables en el tratamiento con inhibidores de la CEA.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Cozaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes".

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.
- Información para prescribir versión 092013

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Cozaar® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Cozaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (TFG<60 mL/min).

Embarazo y lactancia.

Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Precauciones

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Cozaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Se deben corregir esos trastornos antes de administrar Cozaar® o se debe utilizar una dosificación inicial menor

Comúnmente se observan desequilibrios de los electrolitos en pacientes con alteración renal, con o sin diabetes, y deben ser manejados. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue mayor en el grupo tratado con Cozaar® en comparación con el grupo tomando placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron la terapia debido a la hipercalemia.

Deterioro de la Función Hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático.

Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en individuos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal; estos cambios pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Se han reportado efectos similares con Cozaar®, los cuales pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Cozaar® lo más pronto posible.

Aunque no hay experiencia con el uso de Cozaar® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales que, al parecer, son mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para

el feto aumenta si Cozaar® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Cozaar® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe Cozaar, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a Cozaar® para hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

Uso pediátrico

Neonatos con historial de exposición intrauterina a Cozaar®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al grupo etario de acuerdo al Registro Sanitario.

3.4.22 EMEND ® IV 150mg

Expediente : 20016452
Radicado : 2016162885
Fecha : 16/11/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 150mg de Fosaprepitant Dimeglumina (245,3mg) equivalente a Fosaprepitant

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: En combinación con otros agentes antieméticos está indicado para prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con el tratamiento inicial y recurrente de:

- Quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica.
- Quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica.

Contraindicaciones: Está indicado en los pacientes con hipersensibilidad a emed ® iv, aprepitant, polisorbato o a cualquier otro de los componentes del producto. No debe emplearse concomitante con pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3a4 del citocromo p450 (cyp3a4) por el aprepitant podría originar concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos, causando potencialmente reacciones serias o que amenacen la vida.

Precauciones: reportes aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo enrojecimiento, eritema y dipnea han ocurrido durante la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad han respondido generalmente a la discontinuación de la infusión y la administración de la terapia apropiada. No es recomendable reiniciar la infusión en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad. La coadministración de aprepitant oral con warfarina podría generar una disminución clínicamente significativa del tiempo de protrombina reportado como la razón normalizada internacional (RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina (RNI) en el periodo de dos semanas, particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar el régimen de fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia. La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta por 28 días después de la administración de fosaprepitant o aprepitant oral. Se deben utilizar métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant por 1 mes después de la última dosis.

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.
- Modificación de Interacciones.
- Modificación de efectos colaterales
- Inserto versión 10-2016
- Información para prescribir 10-2016

Nuevas precauciones:

Debido a que fosaprepitant es rápidamente convertido a aprepitant (un inhibidor débil a moderado de CYP3A4), fosaprepitant debe ser usado con precaución en pacientes que están recibiendo de manera concomitante medicamentos administrados por vía oral que son primariamente metabolizados a través de CYP3A4; algunos agentes quimioterapéuticos son metabolizados por CYP3A4. La inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant 150mg podría resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos concomitantes de administración oral.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo enrojecimiento, eritema, disnea y shock anafilaxis/anafiláctico han ocurrido durante o inmediatamente después de la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad han respondido generalmente a la discontinuación de la infusión y la administración de la terapia apropiada. No es recomendable reiniciar la infusión en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad.

La coadministración de fosaprepitant con warfarina podría generar una disminución clínicamente significativa del tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, se debe vigilar estrechamente el RNI en el período de 2 semanas, particularmente en los Días 7 al 10, después de iniciado el régimen de fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta por 28 días después de la administración de fosaprepitant. Se deben utilizar métodos anticonceptivos alternativos o de reemplazo durante el tratamiento con fosaprepitant por 1 mes después de la última dosis.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Cuando se administra de forma intravenosa, el fosaprepitant es rápidamente convertido a aprepitant. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas posteriores a la administración de fosaprepitant es probable que ocurran con fármacos que interactúen con aprepitant oral. La siguiente información se obtuvo de estudios realizados con aprepitant oral y estudios realizados con fosaprepitant coadministrado con dexametasona, midazolam o diltiazem.

El aprepitant es sustrato, inhibidor débil a moderado e inductor de la CYP3A4. También es inductor de la CYP2C9.

Emend® IV 150mg, dado en dosis individuales, es inhibidor débil de la CYP3A4, y no induce la CYP3A4. Se ha previsto que Emend® IV 150mg podría causar menos o no más inducción de la CYP2C9 que la causada por la administración de aprepitant oral.

Efecto del fosaprepitant/ aprepitant sobre la farmacocinética de otros medicamentos

El aprepitant como inhibidor débil a moderado de la CYP3A4 y Emend® IV 150mg como inhibidor débil, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que sean metabolizados por la CYP3A4.

Fosaprepitant no se debe emplear al mismo tiempo que pimizida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la CYP3A4 por el aprepitant puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos, causando potencialmente reacciones serias o que amenacen la vida.

El aprepitant ha mostrado inducir el metabolismo de la S(-) warfarina y tolbutamida, que son metabolizadas por la enzima CYP2C9. La coadministración de fosaprepitant con estos u otros medicamentos que se conozcan sean metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede resultar en concentraciones plasmáticas disminuidas de estos medicamentos.

No es usual que fosaprepitant interactúe con medicamentos que sean sustratos para el transportador de la P-glucoproteína, como lo demostró la ausencia de interacción entre aprepitant oral con la digoxina en un estudio clínico sobre interacciones farmacológicas.

Antagonistas de la 5-HT₃: En estudios clínicos sobre interacciones farmacológicas, el aprepitant cuando es administrado con régimen de 125mg en el día 1 y 80 mg en los días 2 y 3; no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética del ondansetrón, granisetron, o hidrodoasetron (el metabolito activo del dolasetron).

Corticosteroides:

Dexametasona: Cuando se administra fosaprepitant 150mg en una dosis única intravenosa en el Día 1, aumenta el área bajo la curva ABC0-24hr de la dexametasona, un sustrato de la CYP3A4, aproximadamente dos veces en los Días 1 y 2 cuando la dexametasona es coadministrada en dosis oral individual de 8mg en los Días 1, 2 y 3. La dosis oral de dexametasona en los Días 1 y 2 debe ser reducida aproximadamente 50% cuando se coadministra con fosaprepitant 150mg IV en el Día 1, para obtener concentraciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin fosaprepitant 150mg.

Metilprednisolona: Cuando se coadministraron 125 mg de aprepitant por vía oral en el Día 1 y 80 mg/día en los Días 2 y 3, aumentó el área bajo la curva de metilprednisolona, sustrato de la CYP3A4, 1.3 veces en el Día 1 y 2.5 veces en el Día 3, cuando se administró de manera concomitante con 125mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1 y 40mg por vía oral los Días 2 y 3.

Medicamentos quimioterapéuticos: En los estudios clínicos se coadministró aprepitant oral con los siguientes medicamentos quimioterapéuticos metabolizados primariamente o parcialmente por la CYP3A4: Etopóxido, Vinorelbina, Docetaxel, ifosfamida, ciclofosfamida, irinotecan y Paclitaxel. Las dosis de estos medicamentos no se ajustaron para avalar las interacciones farmacológicas potenciales. Se recomienda precaución y un cuidadoso monitoreo en pacientes que estén recibiendo estos medicamentos u otros medicamentos quimioterapéuticos metabolizados principalmente por el CYP3A4. Se han reportado eventos postmercadeo de neurotoxicidad, una reacción adversa potencial de ifosfamida, tras la administración concomitante de aprepitant e ifosfamida.

Docetaxel: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant oral (régimen CINV (prevención de náuseas y vomito inducida por quimioterapia)) no influyó la farmacocinética de docetaxel.

Vinorelbina: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant oral (régimen CINV) no influyó la farmacocinética de vinorelbina.

Warfarina: Se administró una sola dosis de 125 mg de aprepitant oral el Día 1 y 80 mg por día los Días 2 y 3 en sujetos sanos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque aprepitant oral no tuvo ningún efecto sobre el ABC de la warfarina R(+) o S(-) calculada el Día 3, cinco días después de terminar la administración de aprepitant oral disminuyó 34% la concentración mínima de warfarina S(-) (un sustrato de CYP2C9) y 14% el tiempo de protrombina (reportado como la Razón Normalizada Internacional, RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protombina (RNI) debe ser vigilado estrechamente en el período de 2 semanas, particularmente en los Días 7 al 10 después de iniciar el régimen de fosaprepitant con cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: Aprepitant oral, cuando se administró en una dosis de 125 mg el Día 1 y 80 mg/día los Días 2 y 3, disminuyó el ABC de tolbutamida (un sustrato de la CYP2C9) en 23% en el Día 4, 28% en el Día 8 y 15% en el Día 15, cuando fue administrada una sola dosis oral de tolbutamida 500mg antes de administrar el esquema de 3 días de aprepitant oral y en los Días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos orales: La administración de una cápsula de 100 mg de aprepitant una vez al día durante 14 días junto con un anticonceptivo oral con 35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona disminuyó 43% el ABC de etinilestradiol y 8% el de noretindrona.

En otro estudio, una dosis única por vía oral de otro anticonceptivo que contiene etinilestradiol y noretindrona se administró del Día 1 al 21 con aprepitant oral, dado en un régimen de 125 mg el Día 8 y 80 mg/día los Días 9 y 10 con ondansetrón 32 mg IV el Día 8 y dexametasona oral 12 mg el Día 8 y 8 mg/día los Días 9,10 y 11. En el estudio el ABC de etinilestradiol disminuyó un 19% el Día 10, y hubo hasta un 64% de disminución en la concentración de etinilestradiol durante los Días 9 al 21. Mientras que no hubo efecto de aprepitant oral sobre el ABC de noretindrona en el Día 10, hubo hasta un 60% de disminución en las concentraciones de noretindrona durante los Días 9 al 21.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede ser reducida durante y hasta 28 días después de la administración de fosaprepitant. Métodos alternativos o de reemplazo deben ser usados durante el tratamiento con fosaprepitant y hasta 1 mes después de la última dosis de fosaprepitant.

Midazolam: Fosaprepitant 150mg administrado en dosis única intravenosa en el Día 1, aumentó el $ABC_{0-\infty}$ de midazolam, aproximadamente 1.8 veces en el Día 1 y no tuvo efecto (1.0 veces) en el Día 4 cuando midazolam fue coadministrado en dosis oral única de 2mg en los Días 1 y 4. Fosaprepitant 150 mg I.V. es un inhibidor débil de la CYP3A4 en dosis individuales en el Día 1 sin evidencia de inhibición o inducción de CYP3A4 observado en el Día 4.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética del aprepitant

El aprepitant es un sustrato de la CYP3A4, por lo tanto, la coadministración de fosaprepitant con medicamentos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aprepitant. En consecuencia, se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de aprepitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (como el diltiazem) no causa cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

Por ser el aprepitant un sustrato de la CYP3A4, la coadministración de fosaprepitant con medicamentos que sean inductores potentes de la actividad de la CYP3A4 (como la rifampicina) puede disminuir las concentraciones plasmáticas disminuir su eficacia.

Ketoconazol: Cuando se administró una sola dosis de 125 mg de aprepitant oral en el Día 5 de un régimen de diez días de 400 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant aumentó aproximadamente 5 veces y su promedio de vida media terminal de aprepitant aumentó aproximadamente tres veces. Se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Rifampicina: Cuando se administró una dosis única de 375 mg de aprepitant oral el Día 9 de un régimen de 14 días con 600 mg diarios de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant disminuyó aproximadamente 11 veces y su promedio de vida media terminal disminuyó aproximadamente 3 veces. La coadministración de fosaprepitant con medicamentos que inducen la actividad de la CYP3A4 puede disminuir la concentración plasmática y la eficacia.

Interacciones adicionales

Diltiazem: En pacientes con hipertensión leve a moderada, la infusión de 100mg de fosaprepitant durante 15 minutos con 120mg de diltiazem 3 veces al día, conllevó a un aumento del ABC del aprepitant 1.5 veces y del diltiazem en 1.4 veces. Entre los efectos farmacocinéticos se encuentra una pequeña disminución en la presión sanguínea diastólica con importancia clínica (disminución de 16.8mm Hg con fosaprepitant Vs. 10.5 mm Hg sin fosaprepitant). Igualmente, puede presentarse una pequeña disminución en la presión sanguínea sistólica con significancia clínica (disminución de 24.4 mm Hg con fosaprepitant Vs. 18.8 mm Hg sin fosaprepitant), pero no se presentó un cambio clínicamente significativo en la frecuencia cardíaca o en el intervalo PR, más allá de los efectos inducidos por diltiazem solo.

Paroxetina: La coadministración una vez al día de aprepitant en una tableta equivalente a la cápsula de 85 mg ó 170 mg con 20 mg de paroxetina una vez al día disminuyó aproximadamente 25% las ABCs y aproximadamente 20% las C_{máx} de ambos medicamentos.

Efectos colaterales

Debido a que el fosaprepitant es convertido a aprepitant, todos los eventos adversos asociados con aprepitant pueden también ocurrir con Emend® IV.

La seguridad global de fosaprepitant fue evaluada en aproximadamente 1100 individuos., mientras que la seguridad global de aprepitant fue evaluada aproximadamente en 6500 individuos.

Prevención de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia

Quimioterapia moderadamente emetogénica

En un estudio clínico activo – controlado en pacientes recibiendo quimioterapia moderadamente emetogénica, la seguridad fue evaluada en 504 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV en combinación con ondansetron y dexametasona (régimen fosaprepitant) comparado con 497 pacientes recibiendo ondansetron y dexametasona solas (régimen control). Las siguientes experiencias adversas relacionadas con el medicamento clínicamente importantes fueron reportadas en pacientes tratados con el régimen de fosaprepitant a una mayor incidencia que en el grupo control.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)]

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: Palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento

Poco comunes: Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de infusión

Poco comunes: Astenia

Infecciones e Infestaciones:

Poco comunes: Candidiasis oral

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco comunes: Disminución del apetito

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Poco comunes: Tos, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta

Trastornos vasculares

Poco comunes; Sofocos

Quimioterapia altamente emetogénica

En un estudio clínico activo - controlado con pacientes recibiendo quimioterapia altamente emetogénica, la seguridad fue evaluada en 1143 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV 150mg comparado con 1169 pacientes que recibieron el régimen de 3 días con EMEND® (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en el estudio de quimioterapia moderadamente emetogénica con fosaprepitant.

Las siguientes experiencias adversas adicionales clínicamente importantes relacionados con el medicamento ocurrieron con fosaprepitant 150mg y no han sido reportados en estudios clínicos previos con aprepitant oral ó en el estudio de quimioterapia moderadamente emetogénica con fosaprepitant

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)]

Trastornos generales y en el sitio de la administración:

Poco comunes: Eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión.

Raros: endurecimiento en el sitio de infusión

Investigaciones:

Poco comunes: Incremento de la presión sanguínea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Poco comunes: Eritema

Desordenes vasculares:
Poco comunes: enrojecimiento, tromboflebitis (predominantemente tromboflebitis del sitio de infusión).

Debido a que el fosaprepitant es convertido a aprepitant, todos los eventos adversos asociados con aprepitant pueden también ocurrir con Emend® IV. Ver el inserto para la información completa de seguridad de Emend® referente a los estudios realizados con aprepitant oral.

Experiencia post- comercialización:

Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso en la etapa de post- comercialización. Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente por medio de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible establecer con seguridad su frecuencia o determinar las relaciones causales con el medicamento.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: prurito, erupción, urticaria, raramente síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata se han observado durante la infusión de fosaprepitant, lo cual puede incluir: enrojecimiento, eritema, disnea.

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

- **Modificación de precauciones.**
- **Modificación de Interacciones.**
- **Modificación de efectos colaterales**
- **Inserto versión 10-2016**
- **Información para prescribir 10-2016**

Nuevas precauciones:

Debido a que fosaprepitant es rápidamente convertido a aprepitant (un inhibidor débil a moderado de CYP3A4), fosaprepitant debe ser usado con precaución en pacientes que están recibiendo de manera concomitante medicamentos administrados por vía oral que son primariamente metabolizados a través de CYP3A4; algunos agentes quimioterapéuticos son metabolizados por CYP3A4. La inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant 150mg podría resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos concomitantes de administración oral.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo enrojecimiento, eritema, disnea y shock anafilaxis/anafiláctico han ocurrido durante o inmediatamente después de la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad han respondido generalmente a la discontinuación de la infusión y la administración de la terapia apropiada. No es recomendable reiniciar la infusión en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad.

La coadministración de fosaprepitant con warfarina podría generar una disminución clínicamente significativa del tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, se debe vigilar estrechamente el RNI en el período de 2 semanas, particularmente en los Días 7 al 10, después de iniciado el régimen de fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta por 28 días después de la administración de fosaprepitant. Se deben utilizar métodos anticonceptivos alternativos o de reemplazo durante el tratamiento con fosaprepitant por 1 mes después de la última dosis.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Cuando se administra de forma intravenosa, el fosaprepitant es rápidamente convertido a aprepitant. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas posteriores a la administración de fosaprepitant es probable que ocurran con fármacos que interactúen con aprepitant oral. La siguiente información se obtuvo de estudios realizados con aprepitant oral y estudios realizados con fosaprepitant coadministrado con dexametasona, midazolam o diltiazem.

El aprepitant es sustrato, inhibidor débil a moderado e inductor de la CYP3A4. También es inductor de la CYP2C9.

Emend® IV 150mg, dado en dosis individuales, es inhibidor débil de la CYP3A4, y no induce la CYP3A4. Se ha previsto que Emend® IV 150mg podría causar menos o no más inducción de la CYP2C9 que la causada por la administración de aprepitant oral.

Efecto del fosaprepitant/ aprepitant sobre la farmacocinética de otros medicamentos

El aprepitant como inhibidor débil a moderado de la CYP3A4 y Emend® IV 150mg como inhibidor débil, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que sean metabolizados por la CYP3A4.

Fosaprepitant no se debe emplear al mismo tiempo que pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la CYP3A4 por el aprepitant puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos medicamentos, causando potencialmente reacciones serias o que amenacen la vida.

El aprepitant ha mostrado inducir el metabolismo de la S(-) warfarina y tolbutamida, que son metabolizadas por la enzima CYP2C9. La coadministración de fosaprepitant con estos u otros medicamentos que se conozcan sean metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede resultar en concentraciones plasmáticas disminuidas de estos medicamentos.

No es usual que fosaprepitant interactúe con medicamentos que sean sustratos para el transportador de la P-glucoproteína, como lo demostró la ausencia de interacción entre aprepitant oral con la digoxina en un estudio clínico sobre interacciones farmacológicas.

Antagonistas de la 5-HT₃: En estudios clínicos sobre interacciones farmacológicas, el aprepitant cuando es administrado con régimen de 125mg en el día 1 y 80 mg en los días 2 y 3; no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética del ondansetrón, granisetron, o hidrodolasetron (el metabolito activo del dolasetron).

Corticosteroides:

Dexametasona: Cuando se administra fosaprepitant 150mg en una dosis única intravenosa en el Día 1, aumenta el área bajo la curva ABC0-24hr de la dexametasona, un sustrato de la CYP3A4, aproximadamente dos veces en los Días 1 y 2 cuando la dexametasona es coadministrada en dosis oral individual de 8mg en los Días 1, 2 y 3. La dosis oral de dexametasona en los Días 1 y 2 debe ser reducida aproximadamente 50% cuando se coadministra con fosaprepitant 150mg IV en el Día 1, para obtener concentraciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin fosaprepitant 150mg.

Metilprednisolona: Cuando se coadministraron 125 mg de aprepitant por vía oral en el Día 1 y 80 mg/día en los Días 2 y 3, aumentó el área bajo la curva de metilprednisolona, sustrato de la CYP3A4, 1.3 veces en el Día 1 y 2.5 veces en el Día 3, cuando se administró de manera concomitante con 125mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1 y 40mg por vía oral los Días 2 y 3.

Medicamentos quimioterapéuticos: En los estudios clínicos se coadministró aprepitant oral con los siguientes medicamentos quimioterapéuticos metabolizados primariamente o parcialmente por la CYP3A4: Etopóxido, Vinorelbina, Docetaxel, ifosfamida, ciclofosfamida, irinotecan y Paclitaxel. Las dosis de estos medicamentos no se ajustaron para avalar las interacciones farmacológicas potenciales. Se recomienda precaución y un cuidadoso monitoreo en pacientes que estén recibiendo estos medicamentos u otros medicamentos quimioterapéuticos metabolizados principalmente por el CYP3A4. Se han reportado eventos postmercadeo de neurotoxicidad, una reacción adversa potencial de ifosfamida, tras la administración concomitante de aprepitant e ifosfamida.

Docetaxel: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant oral (régimen CINV (prevención de náuseas y vomito inducida por quimioterapia)) no influyó la farmacocinética de docetaxel.

Vinorelbina: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant oral (régimen CINV) no influyó la farmacocinética de vinorelbina.

Warfarina: Se administró una sola dosis de 125 mg de aprepitant oral el Día 1 y 80 mg por día los Días 2 y 3 en sujetos sanos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque aprepitant oral no tuvo ningún efecto sobre el ABC de la warfarina R(+) o S(-) calculada el Día 3, cinco días después de terminar la administración de aprepitant oral disminuyó 34% la concentración mínima de warfarina S(-) (un sustrato de CYP2C9) y 14% el tiempo de protrombina (reportado como la Razón Normalizada Internacional, RNI). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (RNI) debe ser vigilado estrechamente en el período de 2 semanas, particularmente en los Días 7 al 10 después de iniciar el régimen de fosaprepitant con cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: Aprepitant oral, cuando se administró en una dosis de 125 mg el Día 1 y 80 mg/día los Días 2 y 3, disminuyó el ABC de tolbutamida (un sustrato de la CYP2C9) en 23% en el Día 4, 28% en el Día 8 y 15% en el Día 15, cuando fue administrada una sola dosis oral de tolbutamida 500mg antes de administrar el esquema de 3 días de aprepitant oral y en los Días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos orales: La administración de una cápsula de 100 mg de aprepitant una vez al día durante 14 días junto con un anticonceptivo oral con 35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona disminuyó 43% el ABC de etinilestradiol y 8% el de noretindrona.

En otro estudio, una dosis única por vía oral de otro anticonceptivo que contiene etinilestradiol y noretindrona se administró del Día 1 al 21 con aprepitant oral, dado en un régimen de 125 mg el Día 8 y 80 mg/día los Días 9 y 10 con ondansetrón 32 mg IV el Día 8 y dexametasona oral 12 mg el Día 8 y 8 mg/día los Días 9,10 y 11. En el estudio el ABC de etinilestradiol disminuyó un 19% el Día 10, y hubo hasta un 64% de disminución en la concentración de etinilestradiol durante los Días 9 al 21. Mientras que no hubo efecto de aprepitant oral sobre el ABC de noretindrona en el Día 10, hubo hasta un 60% de disminución en las concentraciones de noretindrona durante los Días 9 al 21.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede ser reducida durante y hasta 28 días después de la administración de fosaprepitant. Métodos alternativos o de reemplazo deben ser usados durante el tratamiento con fosaprepitant y hasta 1 mes después de la última dosis de fosaprepitant.

Midazolam: Fosaprepitant 150mg administrado en dosis única intravenosa en el Día 1, aumentó el $ABC_{0-\infty}$ de midazolam, aproximadamente 1.8 veces en el Día 1 y no tuvo efecto (1.0 veces) en el Día 4 cuando midazolam fue coadministrado en dosis oral única de 2mg en los Días 1 y 4. Fosaprepitant 150 mg I.V. es un inhibidor débil de la CYP3A4 en dosis individuales en el Día 1 sin evidencia de inhibición o inducción de CYP3A4 observado en el Día 4.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética del aprepitant

El aprepitant es un sustrato de la CYP3A4, por lo tanto, la coadministración de fosaprepitant con medicamentos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aprepitant. En consecuencia, se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de aprepitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (como el diltiazem) no causa cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

Por ser el aprepitant un sustrato de la CYP3A4, la coadministración de fosaprepitant con medicamentos que sean inductores potentes de la actividad de la CYP3A4 (como la rifampicina) puede disminuir las concentraciones plasmáticas disminuir la su eficacia.

Ketoconazol: Cuando se administró una sola dosis de 125 mg de aprepitant oral en el Día 5 de un régimen de diez días de 400 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant aumentó aproximadamente 5 veces y su promedio de vida media terminal de aprepitant aumentó aproximadamente tres veces. Se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Rifampicina: Cuando se administró una dosis única de 375 mg de aprepitant oral el Día 9 de un régimen de 14 días con 600 mg diarios de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant disminuyó aproximadamente 11 veces y su promedio de vida media terminal disminuyó aproximadamente 3 veces. La coadministración de fosaprepitant con medicamentos que inducen la actividad de la CYP3A4 puede disminuir la concentración plasmática y la eficacia.

Interacciones adicionales

Diltiazem: En pacientes con hipertensión leve a moderada, la infusión de 100mg de fosaprepitant durante 15 minutos con 120mg de diltiazem 3 veces al día, conllevó a un aumento del ABC del aprepitant 1.5 veces y del diltiazem en 1.4 veces. Entre los efectos farmacocinéticos se encuentra una pequeña disminución en la presión sanguínea diastólica con importancia clínica (disminución de 16.8mm Hg con fosaprepitant Vs. 10.5 mm Hg sin fosaprepitant). Igualmente, puede presentarse una pequeña disminución en la presión sanguínea sistólica con significancia clínica (disminución de 24.4 mm Hg con fosaprepitant Vs. 18.8 mm Hg sin fosaprepitant), pero no se presentó un cambio clínicamente significativo en la frecuencia cardíaca o en el intervalo PR, más allá de los efectos inducidos por diltiazem solo.

Paroxetina: La coadministración una vez al día de aprepitant en una tableta equivalente a la cápsula de 85 mg ó 170 mg con 20 mg de paroxetina una vez al día disminuyó aproximadamente 25% las ABCs y aproximadamente 20% las C_{máx} de ambos medicamentos.

Efectos colaterales

Debido a que el fosaprepitant es convertido a aprepitant, todos los eventos adversos asociados con aprepitant pueden también ocurrir con Emend® IV.

La seguridad global de fosaprepitant fue evaluada en aproximadamente 1100 individuos., mientras que la seguridad global de aprepitant fue evaluada aproximadamente en 6500 individuos.

Prevención de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia

Quimioterapia moderadamente emetogénica

En un estudio clínico activo – controlado en pacientes recibiendo quimioterapia moderadamente emetogénica, la seguridad fue evaluada en 504 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV en combinación con ondansetron y dexametasona (régimen fosaprepitant) comparado con 497 pacientes recibiendo ondansetron y dexametasona solas (régimen control). Las siguientes experiencias adversas relacionadas con el medicamento clínicamente importantes fueron reportadas en pacientes tratados con el régimen de fosaprepitant a una mayor incidencia que en el grupo control.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)]

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: Palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento

Poco comunes: Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de infusión

Poco comunes: Astenia

Infecciones e Infestaciones:

Poco comunes: Candidiasis oral

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco comunes: Disminución del apetito

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Poco comunes: Tos, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta

Trastornos vasculares

Poco comunes; Sofocos

Quimioterapia altamente emetogénica

En un estudio clínico activo - controlado con pacientes recibiendo quimioterapia altamente emetogénica, la seguridad fue evaluada en 1143 pacientes recibiendo una dosis única de EMEND® IV 150mg comparado con 1169 pacientes que recibieron el régimen de 3 días con EMEND® (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en el estudio de quimioterapia moderadamente emetogénica con fosaprepitant.

Las siguientes experiencias adversas adicionales clínicamente importantes relacionados con el medicamento ocurrieron con fosaprepitant 150mg y no han sido reportados en estudios clínicos previos con aprepitant oral ó en el estudio de quimioterapia moderadamente emetogénica con fosaprepitant

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)]

Trastornos generales y en el sitio de la administración:

Poco comunes: Eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión.

Raros: endurecimiento en el sitio de infusión

Investigaciones:

Poco comunes: Incremento de la presión sanguínea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Poco comunes: Eritema

Desordenes vasculares:

Poco comunes: enrojecimiento, tromboflebitis (predominantemente tromboflebitis del sitio de infusión).

Debido a que el fosaprepitant es convertido a aprepitant, todos los eventos adversos asociados con aprepitant pueden también ocurrir con Emend® IV. Ver el inserto para la información completa de seguridad de Emend® referente a los estudios realizados con aprepitant oral.

Experiencia post- comercialización:

Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso en la etapa de post- comercialización. Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente por medio de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible establecer con seguridad su frecuencia o determinar las relaciones causales con el medicamento.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: prurito, erupción, urticaria, raramente síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmune: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata se han observado durante la infusión de fosaprepitant, lo cual puede incluir: enrojecimiento, eritema, disnea.

**3.4.23 HYZAAR® 50/12.5 mg
HYZAAR® 100/12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
HYZAAR® FORTE 100/25 mg**

Expediente : 217467 / 19964725 / 19908404
Radicado : 2016162878 / 2016162880 / 2016162882
Fecha : 16/11/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 50mg de Losartán potásico + 12.5mg de Hidroclorotiazida

Cada tableta contiene 100mg de Losartán potásico + 12.5mg de Hidroclorotiazida
Cada tableta contiene 100mg de Losartán potásico + 25mg de Hidroclorotiazida

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertension arterial en pacientes en los que sea apropiado el tratamiento combinado y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejia e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático y/o renal
Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático y/o renal. Hyzaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR<60 ML/MIN).

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.
- Información para prescribir versión 092013

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. No administrar con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG<60 mL/min). Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial."

Precauciones

Losartán – hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Insuficiencia Hepática o Renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min)

Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un

hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender lo más pronto posible la administración de Hyzaar®.

Aunque no hay experiencia del uso de Hyzaar® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los humanos la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto es mayor si Hyzaar® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe Hyzaar, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a Hyzaar® para hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas, pues expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario, que incluye ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en el tratamiento de la misma.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a Hyzaar®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 092013**

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. No administrar con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min). Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el

tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.”

Nuevas precauciones:

Losartán – hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Insuficiencia Hepática o Renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min)

Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos

pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender lo más pronto posible la administración de Hyzaar®.

Aunque no hay experiencia del uso de Hyzaar® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los humanos la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto es mayor si Hyzaar® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria,

hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe Hyzaar, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a Hyzaar® para hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas, pues expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario, que incluye ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en el tratamiento de la misma.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a Hyzaar®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

3.4.24 VIBRAMICINA 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19968640
 Radicado : 2016163635
 Fecha : 17/11/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de doxiciclina hclato equivalente a 100 mg de doxiciclina.

Forma Farmacéutica: Tabletas recubierta

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la doxiciclina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, en trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre de embarazo, periodo neonatal, primera infancia). Administrar el medicamento con suficiente cantidad de agua a fin de evitar la formación de ulceración esofágica.

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 basada en CDS versión 9.0 de Octubre 06 de 2016.

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas.

Advertencias: En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre de embarazo, periodo neonatal, primera infancia). Administrar el medicamento con suficiente cantidad de agua a fin de evitar la formación de ulceración esofágica. Evitar exceso de luz solar o ultravioleta artificial, discontinuar la terapia si ocurre fototoxicidad (ej. Erupción en piel). El uso de protectores o bloqueadores solares debe ser considerado. La absorción de tetraciclinas disminuye cuando se toma subsalicilato de bismuto. El uso de doxiciclina puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal. Se puede presentar hipertensión intracranial benigna.

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

- **Modificación de contraindicaciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión basada en CDS versión 9.0 de Octubre 06 de 2016.**

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas.

Nuevas Advertencias: En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves, durante el periodo de formación del tejido dentario (último trimestre de embarazo, periodo neonatal, primera infancia). Administrar el medicamento con suficiente cantidad de agua a fin de evitar la formación de ulceración esofágica. Evitar exceso de luz solar o ultravioleta artificial, discontinuar la terapia si ocurre fototoxicidad (ej. Erupción en piel). El uso de protectores o bloqueadores solares debe ser considerado. La absorción de tetraciclinas disminuye cuando se toma subsalicilato de bismuto. El uso de doxiciclina puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal. Se puede presentar hipertensión intracranial benigna.

3.4.25 UNASYN SUSPENSIÓN UNASYN TABLETAS 375 mg UNASYN TABLETAS 750 mg

Expediente : 28908
Radicado : 2016164769
Fecha : 18/11/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada 76.20 g de polvo para reconstituir a 100 mL contiene 5g de sultamicilina base.

Cada tableta contiene tosilato de sultamicilina dihidrato equivalente a 375mg sultamicilina base

Cada tableta contiene tosilato de sultamicilina equivalente a base 750mg sultamicilina

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral, tabletas

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes productores de betalactamasa en los cuales la ampicilina es el fármaco de elección.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas y cefalosporinas.

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.
- Información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de Octubre 06 de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Unasyn suspensión:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Penicilinas y Cefalosporinas.

Advertencias y precauciones:

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, en caso de presentarse suspender el uso del producto e iniciar el tratamiento adecuado. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Es esencial la evaluación constante de signos de sobreinfección por microorganismos existentes incluidos hongos. Durante tratamientos prolongados se aconseja evaluar periódicamente las funciones renal, hepática y hematopoyética. Si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática se debe consultar al médico. Como la vía renal es la principal ruta de excreción del producto, se debe tener precaución al administrar Sultamicilina a neonatos y en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la Fructosa. ”

Unasyn tabletas:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Penicilinas y Cefalosporinas.

Advertencias y precauciones:

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, en caso de presentarse suspender el uso del producto e iniciar el tratamiento adecuado. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Es esencial la evaluación constante de signos de sobreinfección por microorganismos existentes incluidos hongos. Durante tratamientos prolongados se aconseja evaluar periódicamente las funciones renal, hepática y hematopoyética. Si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática se debe consultar al médico. Como la vía renal es la principal ruta de excreción del producto, se debe tener precaución al administrar Sultamicilina a neonatos y en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la Lactosa.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de Octubre 06 de 2016**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Penicilinas y Cefalosporinas.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad, en caso de presentarse suspender el uso del producto e iniciar el tratamiento adecuado. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Es esencial la evaluación constante de signos de sobreinfección por microorganismos existentes incluidos hongos. Durante tratamientos prolongados se aconseja evaluar periódicamente las funciones renal, hepática y hematopoyética. Si se desarrollan signos y síntomas de enfermedad hepática se debe consultar al médico. Como la vía renal es la principal ruta de excreción del producto, se debe tener precaución al administrar Sultamicilina a neonatos y en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la Fructosa. ”

**3.4.26 CONCERTA® TABLETAS DE 18 mg
CONCERTA® TABLETAS 27 mg
CONCERTA® TABLETAS DE 36 mg
CONCERTA® TABLETAS DE 54 mg**

Expediente : 19930311 / 20023293 / 19930312 / 20052326
Radicado : 2016161906 / 2016161908 / 2016161912 / 2016161915
Fecha : 15/11/2016
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 18 mg de Metilfenidato Clorhidrato
Cada tableta de liberación prolongada contiene 27 mg de Metilfenidato Clorhidrato
Cada tableta de liberación prolongada contiene 36 mg de Metilfenidato Clorhidrato
Cada tableta de liberación prolongada contiene 54 mg de Metilfenidato Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (DAHA) en niños, jóvenes y adultos

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con ansiedad, tensión y agitación marcadas, porque el medicamento puede agravar estos síntomas. En pacientes con hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a otros componentes del producto. En pacientes con

glaucoma. En pacientes con antecedentes familiares o diagnóstico de síndrome de Gilles de la Tourette. Durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, y también como mínimo en los 14 días que siguen a la suspensión de un inhibidor de la monoaminoxidasa. Puede producir priapismo (erecciones prolongadas y dolorosas), pacientes quienes desarrollen esta sintomatología, deben consultar inmediatamente al médico.

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.
- Información para prescribir versión Agosto 22 de 2016

Nuevas contraindicaciones:

Concerta® está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a metilfenidato o a otros componentes del producto.
- Durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), y también como mínimo en los 14 días posteriores a la suspensión de un inhibidor de la MAO (puede sobrevenir una crisis hipertensiva).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe mantener en precauciones y advertencias historia de convulsiones.

3.4.27 DOLEX® FORTE

Expediente : 19945074
Radicado : 2015155512 / 2016136945
Fecha : 28/09/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de acetaminofén + 65mg de Cafeína.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Analgésico-Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína y/o a los componentes de la fórmula.

Para la información para prescribir: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. Para la información dirigida al consumidor: consulte al médico antes de consumir el producto sí: -tiene problemas en el hígado o en el riñón. - los síntomas no mejoran. Este medicamento contiene cafeína, evite el consumo en exceso de bebidas que contienen cafeína (ejemplo, té, café y algunas bebidas enlatadas), mientras está tomando este producto. La ingesta de grandes cantidades de cafeína puede producir dificultades para dormir, nerviosismo y una sensación desagradable en el pecho producida por palpitaciones. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007132 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.5., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de las precauciones y advertencias.
- Modificación de dosificación y administración.
- Información para prescribir versión 06 (Junio2016) GDSV4.0.
- Información dirigida al consumidor versión 06 (Junio2016) GDSV4.0.

Adicionalmente indica que mediante Radicado No. 2016079100, presento respuesta al llamado a revisión de oficio

Nueva Dosis y administración:

Información para prescribir:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (Incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - o 1 tableta cada 4-6 horas
 - o La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000mg de acetaminofén/390mg de cafeína)
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: Cada 4 horas.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Información para el consumidor:

Vía oral. Adultos niños de 12 años en adelante: 1 tableta cada 00204-6 horas. No tomar más de 6 tabletas (3000mg de cafeína), por día. No exceder la dosis recomendada. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas: niños menores de 12 años no se recomienda.

Nuevas precauciones y advertencias:

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.
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.
- Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.5., 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 las precauciones y advertencias.
- Modificación de dosificación y administración.
- Información para prescribir versión 06 (Junio2016) GDSV4.0.
- Información dirigida al consumidor versión 06 (Junio2016) GDSV4.0.

Nuevas Precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.
- Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Nueva Dosis y administración:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (Incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - 1 tableta cada 4-6 horas
 - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000mg de acetaminofén/390mg de cafeína)
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: Cada 4 horas.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajustó al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia

3.4.28 DOLEX® CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA TABLETAS

Expediente : 19906457
 Radicado : 2015160231 / 2016136347
 Fecha : 28/09/2016

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina HCl + 2mg de Clorfeniramina Maleato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, afecciones cardíacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Niños menores de 12 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007133 emitido mediante Acta No. 05 de 2016 numeral 3.4.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Modificación de dosificación y administración.
- Información para prescribir versión 07 (Junio 2016) GDSV4.0.
- Información dirigida al consumidor versión 07 (Junio 2016) GDSV4.0.

Adicionalmente indica que mediante Radicado No. 2016079106, presento respuesta al llamado a revisión de oficio

Nueva Dosis y administración:

Información para prescribir:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (Incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - o 1 tableta cada 4-6 horas
 - o La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000mg de acetaminofén/390mg de cafeína)
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: Cada 4 horas.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Información para el consumidor:

Vía oral. Adultos niños de 12 años en adelante: 1 tableta cada 00204-6 horas. No tomar más de 6 tabletas (3000mg de cafeína), por día. No exceder la dosis recomendada. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas: niños menores de 12 años no se recomienda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén, descongestionantes, antihistamínicos o medicamentos para la gripa y el resfriado. 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.
- Se debe tener precaución en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, ya que el producto contiene Acetaminofén y Clorfeniramina.
- 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 diagnóstico previo de enfermedad hepática se incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- En pacientes con afecciones cardíacas, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ej. glaucoma), feocromocitoma, enfermedad vascular oclusiva (ej., Fenómeno de Raynaud), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial.
- Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos.
- Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes.
- Usar fenilefrina con precaución en pacientes que se encuentran consumiendo beta-bloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que toman otros simpaticomiméticos (ej. descongestionantes, inhibidores del apetito y psicoestimulantes como las anfetaminas), o que se encuentran consumiendo otros productos que contienen antihistamínicos, incluyendo aquellos para el tratamiento de la tos y el resfriado.

- Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (ej. aumento de energía, inquietud, nerviosismo).
- Si los síntomas persisten más de 7 días, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños.

Precauciones y advertencias (Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar si: -está tomando otros medicamentos para el alivio de la gripa y el resfriado, congestión o bloqueo nasal, estimulantes tipo anfetaminas (a veces usados para tratar los desordenes de déficit de atención), supresores del apetito, u otros que contengan antihistamínicos (a veces usados para tratar las alergias); -toma 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. No usar con otros descongestionantes o antihistamínicos, u otros productos para la gripe o el resfriado. Consultar al médico antes de usar el producto si: -tiene problemas en el hígado o en el riñón; está bajo de peso o desnutrido o toma alcohol regularmente (puede que tenga que evitar el uso de este producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que 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) o de estar enfermo (vómito), o pérdida del apetito. Contactar a su doctor inmediatamente si usted presenta una combinación de estos síntomas. -Tiene hipertensión, enfermedad vascular como el fenómeno de Raynaud (puede aparecer como dolor en los dedos de las manos o los pies, en respuesta al frío o estrés), hipertiroidismo, enfermedad del corazón, problemas de próstata, glaucoma (presión excesiva dentro de los ojos), diabetes, feocromocitoma (tumor cerca del riñón) o epilepsia. Tiene asma, bronquitis o una enfermedad pulmonar crónica. Si los síntomas persisten más de 7 días, consultar a su médico. Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.4., 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 Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de dosificación y administración.**
- **Información para prescribir versión 07 (Junio 2016) GDSV4.0.**
- **Información dirigida al consumidor versión 07 (Junio 2016) GDSV4.0.**

Nueva Dosis y administración:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (Incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - 1 tableta cada 4-6 horas
 - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000mg de acetaminofén/390mg de cafeína)
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: Cada 4 horas.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.
- Nuevas precauciones y advertencias:

Nueva Precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén, descongestionantes, antihistamínicos o medicamentos para la gripa y el resfriado. 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.
- Se debe tener precaución en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, ya que el producto contiene Acetaminofén y Clorfeniramina.
- 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 diagnóstico previo de enfermedad hepática se incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- En pacientes con afecciones cardíacas, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ej. glaucoma), feocromocitoma, enfermedad vascular oclusiva (ej., Fenómeno de Raynaud), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial.
- Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos.

- Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes.
- Usar fenilefrina con precaución en pacientes que se encuentran consumiendo beta-bloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que toman otros simpaticomiméticos (ej. descongestionantes, inhibidores del apetito y psicoestimulantes como las anfetaminas), o que se encuentran consumiendo otros productos que contienen antihistamínicos, incluyendo aquellos para el tratamiento de la tos y el resfriado.
- Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (ej. aumento de energía, inquietud, nerviosismo).
- Si los síntomas persisten más de 7 días, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajustó al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1 CEFEPIMA

Radicado : 16139515
 Fecha : 27/12/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al comunicado emitido por La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), acerca del riesgo de neurotoxicidad asociado al uso del medicamento cefepima.

Lo anterior, teniendo en cuenta que En junio de 2012 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) informó a los profesionales de la salud sobre la necesidad de regular la dosis del medicamento antibacteriano cefepima en pacientes con insuficiencia renal, confirmó casos de un tipo específico de convulsiones denominado estado epiléptico no convulsivo asociado al uso de cefepima, principalmente en paciente con insuficiencia renal a quienes no se les realizó ajuste de la dosis para falla renal.

Adicionalmente, En mayo del 2016 la FDA realizó un cambio en el inserto del medicamento cefepima con el objetivo de advertir sobre el riesgo de neurotoxicidad asociado a este medicamento, en noviembre del 2016 la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú DIGEMID, acoge esta medida indicando que se han presentado casos graves, potencialmente mortales de encefalopatía, afasia, mioclonia, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo, asociados a este medicamento.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo cefepima, lo siguiente:

- Actualizar la advertencia de “No atraviesa la barrera hematoencefálica.”, conforme a los hallazgos post-comercialización evidenciados.
- Incluir que en pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima debe ajustarse para compensar la disminución de la velocidad de la eliminación del medicamento por vía renal.
- Incluir el riesgo de neurotoxicidad.
- Incluir que en caso de que se presenten signos o síntomas sugestivos de neurotoxicidad (alteración de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor, coma, afasia, mioclonía, convulsiones o estado epiléptico no convulsivo), se debe considerar la suspensión del medicamento.

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 cefepima, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Precauciones y advertencias:

- No atraviesa la barrera hematoencefálica
- Pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima debe ajustarse para compensar la disminución de la velocidad de la eliminación del medicamento por vía renal.
- Riesgo de neurotoxicidad.
- En caso de que se presenten signos o síntomas sugestivos de neurotoxicidad (alteración de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor, coma, afasia, mioclonía, convulsiones o estado epiléptico no convulsivo), se debe considerar la suspensión del medicamento.

3.6.2 FLUVESTRAN

Radicado : 16128861

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



Fecha : 30/11/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo fulvestrant frente al comunicado emitido por Healthy Canada.

Lo anterior teniendo en cuenta que El 18 de octubre de 2016 Healthy Canada, emitió un comunicado dirigido a los oncólogos y a los directores de laboratorios, en el que advierte que la medición de estrógenos por medio de inmunoensayos, pueden ser interferidas en los pacientes manejados con fulvestrant debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol.

Esto puede resultar en niveles de estradiol falsamente elevados, lo que puede conducir a una interpretación errónea del estado menopáusico de las mujeres, por tanto, poner a los pacientes en riesgo de una cirugía innecesaria o modificación de la terapia endocrina.

Adicional a esto, los profesionales sanitarios deben considerar volver a evaluar el estado menopáusico de los pacientes en manejo con fulvestrant por métodos alternativos a los inmunoensayos, cuando sea necesario.

Al solicitar los análisis de sangre que incluyen estradiol, se debe indicar si el paciente está en manejo con fulvestrant.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir dentro de las advertencias:

- Inmunoensayo Medición de suero Estradiol
Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, el fulvestrant puede interferir con la medición de estradiol por inmunoensayo, dando como resultado niveles de estradiol falsamente elevados.

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 fulvestrant, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

Inmunoensayo Medición de suero Estradiol

Debido a la similitud estructural de fulvestrant y estradiol, el fulvestrant puede interferir con la medición de estradiol por inmunoensayo, dando como resultado niveles de estradiol falsamente elevados.

3.6.3 LENALIDOMIDA

Radicado : 16128662
Fecha : 30/11/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo lenalidomida (REVLIMID®) frente al comunicado emitido por la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y productos de la salud (ANSM).

Lo anterior teniendo en cuenta que El 9 de noviembre de 2016 la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y productos de la salud (ANSM), luego de una revisión de seguridad, emitió una carta para los profesionales de la salud indicando sobre casos de reactivación viral que se han reportado después del tratamiento con lenalidomida, sobre todo en pacientes con antecedentes de infección con el virus de la varicela zoster (VVZ) o el virus de la hepatitis B (VHB). Igualmente, informaron y recomendaron a los profesionales:

- Algunos de los casos de reactivación del VHB evolucionaron a insuficiencia hepática aguda llegando a provocar la muerte del paciente.
- Antes de iniciar tratamiento con lenalidomida, se deberá realizar serología del VHB. En caso de que dicha serología diese un resultado positivo se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento del VHB.
- Durante todo el tiempo que dure el tratamiento con lenalidomida los pacientes con antecedentes de infección previa por VHB deberán ser vigilados estrechamente al objeto de detectar la aparición de signos y/o síntomas de reactivación viral, incluida la infección activa.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen lenalidomida: Riesgo de reactivación

de infecciones previas por el virus de la varicela zoster (VVZ) o el virus de la hepatitis B (VHB).

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 lenalidomida, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

Riesgo de reactivación de infecciones previas por el virus de la varicela zoster (VVZ) o el virus de la hepatitis B (VHB).

3.6.4 AGONISTAS ADRENÉRGICOS B2 DE ACCIÓN PROLONGADA (LABA)

Radicado : 16128670
 Fecha : 30/11/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente a los medicamentos del grupo farmacológico, Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA) en específico para los inhaladores orales solos o en combinación, frente a la precaución y advertencia sobre el riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA), para los medicamentos usados en Asma y EPOC, conceptuado por la comisión revisora.

Lo anterior debido a que el 2014, fue presentada por el Director de Asuntos Regulatorios y apoderado de la sociedad GlaxoSmithKline Colombia S.A., GSK, la solicitud de aprobación de evaluación farmacológica de los siguientes productos:

- ANORO® ELLIPTA®, una combinación de Bromuro de Umeclidinio (antagonista muscarínico de acción prolongada inhalado vía oral) y Vilanterol (entidad molecular tipo beta-2-selectivo de acción prolongada inhalado vía oral) como tratamiento de mantenimiento de primera línea para la obstrucción del flujo de aire y de los síntomas en pacientes con EPOC.
- RELVAR® ELLIPTA® 100µg/25µg y RELVAR® ELLIPTA® 200µg/25µg, una combinación de un corticoesteroide (Furoato de Fluticasona) y un agonista beta-2 de acción prolongada (Vilanterol) para el tratamiento del EPOC y Asma.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda los siguientes puntos:

- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas, insertos e información para prescribir de los medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA), el aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.
- El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

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 del grupo farmacológico agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- **Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.**
- **El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.**

3.6.5 CANAGLIFOZINA

Radicado : 16140975
 Fecha : 30/12/2016
 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 para profesionales de la salud - pacientes y cuidadores referente a los medicamentos que contienen como principio activo Canaglifozina con base en las diferentes alertas publicadas en el transcurso de 2016 relacionadas con riesgo de cetoacidosis diabética, disminución de la densidad mineral ósea y amputación de miembros.

Lo anterior tras la revisión europea de la información disponible sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. El 12 de febrero de 2016 el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha realizado recomendaciones para minimización del riesgo en pacientes tratados con los inhibidores del SGLT2.

Por otra parte La Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en Diciembre de 2015 incluyó nuevas advertencia en el etiquetado en los medicamentos que hacen parte del grupo de los inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus, en donde se establece una relación con la presentación de cetoacidosis e infecciones urinarias graves.

La FDA posterior a la búsqueda de la FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) en el periodo comprendido entre mayo de 2013 a marzo de 2015 en el que identificaron 73 casos de cetoacidosis en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, de los cuales 48 corresponden a manejo con canagliflozina, 21 a dapagliflozina, 4 a empagliflozina; todos los casos requirieron hospitalización, 44 casos se presentaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 15 en pacientes con diabetes tipo 1 (para las que los inhibidores de SGLT2 no están aprobados), 13 casos no informan el tipo de diabetes y un caso de diabetes autoinmune latente.

Adicionalmente, la mediana de tiempo desde el inicio de un inhibidor de SGLT2 o un aumento de la dosis y la aparición de cetoacidosis fue de 43 días (rango de 1 día a 1 año). La mayoría de los casos (53/73) informaron un evento concurrente asociado con cetoacidosis, los más comunes eran deshidratación, infección, y los cambios en la dosis de insulina. El inhibidor de SGLT2 se interrumpió en 57 de los 73 casos.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda lo siguiente:

En el transcurso de 2016 se han realizado informes de seguridad dirigidos a la Sala Especializada De Medicamentos y Productos Biológicos relacionados con el riesgo de cetoacidosis y lesión renal aguda asociado al uso de canagliflozina, con respecto a esto la Sala conceptuó en el Acta 10 y 22 de 2016, donde sugiere llamar a revisión de oficio para modificar la información de seguridad de este medicamento.

Acta 10 de 2016: “La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2 (SGLT2), con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente: Advertencias y precauciones relacionadas con el riesgo de presentar cetoacidosis: El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea,

confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2. Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.”

Acta 22 de 2016: “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 canagliflozina y dapagliflozina, con el fin de ajustar su información farmacológica e incluir en la información para el personal médico, información para el paciente y en etiquetas lo siguiente: Advertencias y precauciones el Riesgo de desarrollar lesión renal aguda y la Suspensión del medicamento en caso de presentar signos de lesión renal aguda: disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal.”

En las agencias de referencia la evaluación del riesgo de asociación de amputación de miembros inferiores y el uso de canagliflozina sigue en curso; teniendo en cuenta que los pacientes con diabetes mellitus especialmente aquellos con pobre control glucémico, presentan un mayor riesgo de daño tisular lo que contribuye a la disfunción vascular e incide en que estos pacientes presenten una probabilidad mayor de requerir amputación. Sin embargo creemos posible que la depleción de volumen intravascular secundaria al uso de canagliflozina pueda aumentar el riesgo de amputación en los pacientes que se encuentran en tratamiento con este medicamento.

Se adjunta a este informe la evaluación del PBRER en donde se evidencia que algunos de los riesgos identificados no se encuentran en la información de seguridad del medicamento, como el riesgo de acidosis láctica, disminución de la densidad mineral ósea, fracturas, fotosensibilidad y falla renal.

Por tanto se pone a consideración de la Sala la necesidad de evaluar el riesgo beneficio de este medicamento puesto que se asocia a múltiples eventos adversos que pueden solaparse con las comorbilidades propias de la diabetes.

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 inhidores del transportador de sodio y glucosa (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) con el fin de que los titulares alleguen un informe actualizado de seguridad enfatizado en el riesgo de amputación y su efecto en la relación beneficio/ riesgo del producto.

3.6.6 DASATINIB

Radicado : 16140336
Fecha : 29/12/2016
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 dasatinib, frente al comunicado emitido por Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud de Perú.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 2 de noviembre de 2016, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud de Perú, luego de una revisión de seguridad, emitió un comunicado a los profesionales de salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y al público en general debido a que se han reportado casos de reacciones dermatológicas mucocutáneas severas, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme, en pacientes tratados con dasatinib. Asimismo, se ha reportado síndrome de lisis tumoral en pacientes con resistencia al tratamiento previo con imatinib, principalmente en la enfermedad en fase avanzada.

Con base en lo anterior, DIGEMID dispuso una modificación del inserto y/o ficha técnica en el apartado de advertencias y precauciones de las especialidades farmacéuticas que contienen dasatinib. Adicionalmente realizó las siguientes recomendaciones:

A los profesionales de la salud:

- Suspender de manera permanente el tratamiento con dasatinib en los pacientes que experimentan una reacción mucocutánea severa durante el tratamiento.
- Mantener una hidratación adecuada, controlar los niveles de ácido úrico y de electrolitos antes de iniciar el tratamiento con dasatinib, debido a la posibilidad del síndrome de lisis tumoral.

A los pacientes:

- Informar a su médico inmediatamente, si presenta una reacción de la piel con fiebre, úlceras en la boca o garganta, o formación de ampollas o descamación de la piel o en la boca, ya que esto puede ser un signo de una reacción grave de la piel.
- Consultar con su médico, si tiene cualquier pregunta o inquietud sobre el tratamiento con dasatinib.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda lo siguiente:

- Incluir como advertencia el riesgo de presentar reacciones dermatológicas mucocutáneas severas, especialmente en pacientes expuestos previamente a un agente inhibidor de tirosin kinasa.
- Incluir como advertencia, que los pacientes en manejo con dasatinib deben mantenerse adecuadamente hidratados y con correctos niveles de ácido úrico antes de iniciar tratamiento.

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 dasatinib, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- **Riesgo de presentar reacciones dermatológicas mucocutáneas severas, especialmente en pacientes expuestos previamente a un agente inhibidor de tirosin kinasa.**
- **Los pacientes en manejo con dasatinib deben mantenerse adecuadamente hidratados y con correctos niveles de ácido úrico antes de iniciar tratamiento.**

3.6.7 COBICISTAT Y RITONAVIR

Radicado : 16140337
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información de seguridad referente a los medicamentos cobicistat y ritonavir, frente a la interacción medicamentosa con corticoesteroides, publicada por la agencia MHRA

Lo anterior teniendo en cuenta que el 14 de diciembre de 2016 la agencia de Reino Unido (MHRA), publica un comunicado sobre el riesgo de presentar efectos adversos sistémicos, cuando los medicamentos cobicistat y ritonavir son coadministrados con corticoesteroides.

Adicionalmente existe la posibilidad de que esta interacción se produzca, incluso con formulaciones no sistémicamente administradas de esteroides, incluyendo los inhalados. Si la coadministración es necesaria, el uso de beclometasona debe considerarse, cuando sea posible, en particular para uso a largo plazo. La beclometasona es menos

dependiente del metabolismo de CYP3A y, aunque el riesgo de una interacción que conduce a efectos corticosteroides adversos no se elimina completamente, esta puede ser menor.

Por otra parte los impulsores farmacocinéticos, son agentes que se utilizan para inhibir el metabolismo de otras sustancias, lo que aumenta o prolonga la acción de estas sustancias. Ritonavir y su análogo estructural el cobicistat, que son inhibidores de la subfamilia CYP3A, son agentes que prolongan la acción de algunos medicamentos antirretrovirales impulsando su efecto.

Los corticosteroides son metabolizados principalmente por el grupo de enzimas CYP3A, especialmente CYP3A4. Por lo tanto, se prevé el uso de un inhibidor de CYP3A con un corticosteroide para aumentar los niveles de esteroides sistémicos.

Se presentaron reportes de reacciones adversas, relacionadas con la insuficiencia suprarrenal, supresión adrenal y el síndrome de Cushing. Los corticosteroides intranasales fueron involucrados así como la fluticasona inhalada, budesonida oral y la triamcinolona intraarticular.

La mayoría de los reportes involucrados presentan un uso a largo plazo de corticosteroides, que van desde los 9 meses hasta más de 1 año, por lo que el tiempo es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la supresión adrenal.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencias en las etiquetas, insertos e información para prescribir de los medicamentos que contienen cobicistat y ritonavir, la siguiente información:

- La coadministración de cobicistat así como ritonavir con glucocorticoides, puede producir reacciones adversas, relacionadas con la insuficiencia suprarrenal, supresión adrenal y el síndrome de Cushing.
- Precaución con el uso concomitante o a largo plazo, de corticosteroides intranasales así como la fluticasona inhalada, budesonida oral y la triamcinolona intraarticular, o corticoides sistémicos, por el aumento del riesgo de desarrollar reacciones adversas por corticoides.

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 cobicistat y ritonavir, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Precauciones y Advertencias

- La coadministración de cobicistat así como ritonavir con glucocorticoides, puede producir reacciones adversas, relacionadas con la insuficiencia suprarrenal, supresión adrenal y el síndrome de Cushing.
- Uso concomitante o a largo plazo, de corticosteroides intranasales así como la fluticasona inhalada, budesonida oral y la triamcinolona intraarticular, o corticoides sistémicos, por el aumento del riesgo de desarrollar reacciones adversas por corticoides.

3.7 REVISION DE OFICO

3.7.1. DICLOFENACO RETARD

Expediente : 19986823
 Radicado : 2014153170
 Fecha : 24/11/2014
 Fecha CRC : 21/10/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Diclofenaco sódico (pellets de liberación prolongada al 40%) 100,00000 mg capsula conteniendo gránulos gastroresistentes)

Forma Farmacéutica: Capsula de liberación prolongada.

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. 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 grupo de Registros Sanitarios 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:

1. Que mediante Resolución No. 2015007274 de 25 de Febrero de 2015, se llamó a revisión de oficio al producto en mención; por cuanto se enmarca dentro del concepto

emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, mediante acta 12 de 2014, numeral 3.6.4, manifiesta:

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Diclofenaco retard con número de expediente 19986823 con el fin de actualizar la información analítica del sistema y allegar estudios farmacocinéticos in vivo que permitan garantizar la eficacia del sistema de entrega.”

2. Que el interesado dio respuesta al llamado a revisión de oficio mediante escrito con radicado No. 2015036948 del 26 de Marzo de 2015. (Documentación adjunta 15 folios)

3. Que el interesado en su escrito manifiesta:

La misma sala especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Honorable Comisión

Revisora, en el numeral 2.3.13. del Acta 19 del 2002, emitió el siguiente concepto: “la CRM considera que a las siguientes formas farmacéuticas y grupos de fármacos, se les exigirá la presentación de biodisponibilidad: tabletas o capsulas de liberación prolongada, nuevas fórmulas farmacéuticas orales diferentes a la ya aceptadas, líquidos orales de liberación programada, formas farmacéuticas, para otras vías de administración (piel, mucosa, etc.), que busquen efectos sistémicos y forma parenterales de liberación programada (implantes).

Para demostrar la veracidad del desarrollo del producto y nuestras afirmaciones, adjuntamos el perfil de disolución de Diclofenaco Retard, hecho mediante la metodología de disolución correspondiente a la USP37 para Diclofenaco sodica tabletas de liberación Retardada en cada una de sus etapas:

Etapas ácida, simulación del medio gástrico

- Equipo de disolución: aparato 2 (paletas recubiertas con poli teflón)
- Velocidad 50rpm
- Medio ácido clorhídrico 0,1 N
- Volumen 900 ml
- Temperatura 37°C – 0,5 °C
- Tiempo 2 horas

No observa disolución del medicamento, en dos horas de duración del experimento

Etapas amortiguadora, simulación de medio intestinal

- Equipo de disolución, aparato 2 (paletas)
- Velocidad 50 rpm
- Medio buffer fosfato pH 6,8

- Volumen 900 ml
- Temperatura 37° C – 0,5 °C
- Tiempo 45 minutos

Se observa disolución del 24% a los 20 minutos, del 75% a los 30 minutos y el 90% a los 45 minutos de duración del experimento. La especificación, es que se requiere de un 75% de disolución de diclofenaco sodico a los 45 minutos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2014, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio

3.10. DERECHO DE PETICIÓN

3.10.1. PARACETAMOL

Radicado : 16136663
Fecha : 20/12/2016
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de ¿si los productos que contienen el principio activo paracetamol, y cuya forma farmacéutica corresponde a una solución de administración vía intravenosa, se deben ajustar a los recomendado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1 y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.1?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.1.

3.10.2. PARACETAMOL

Radicado : 16137500
Fecha : 22/12/2016
Interesado : Fresenius Kabi Deutschland GMBH

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.11.2., analizando el material probatorio allegado mediante radicado No. 16090926 del 26 de agosto de 2016, fundamentando y motivando la respuesta a la presente solicitud.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.11.2.

3.10.3. ACETATO DE ALUMINIO

Radicado : 16139146
Fecha : 26/12/2016
Interesado : Winthop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión Revisora conceptuar acerca de:

El acetato de aluminio como agente de emoliente de la piel, restaura el ácido natural de la piel y coloca su pH de nuevo a niveles normales además con propiedades astringentes. Estas propiedades brindan protección y de restitución de la humedad natural de la piel.

A la fecha no se tienen reportes de efectos adversos provocados por el acetato de aluminio con amplio uso de diferentes grupos etareos, que incluyen adultos y niños.

Para afecciones de la piel en adultos y pacientes pediátricos, generalmente se utilizan las soluciones de acetato de aluminio reconstituidas o diluidas que contienen 0.13 a 0.5% de acetato de aluminio. Se resalta que la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos son similares a los reportados en adultos.

No existen recomendaciones de dosificación y administración de poblaciones especiales en este momento para la solución tópica de acetato de aluminio.

Cómo contraindicación establecida para el acetato de aluminio se reconoce: hipersensibilidad al acetato de aluminio o a los componentes.

Entre las precauciones de administración la solución tópica de acetato de aluminio es para uso externo únicamente y se debe evitar el contacto con los ojos.

Dentro de la responsabilidad por llevar medicamentos accesibles y de calidad a la población colombiana actualmente cuentan con el acetato de aluminio, una alternativa eficaz y segura para el cuidado de la piel en el país.

Por lo tanto se solicita la aprobación de la utilización del medicamento de la referencia en niños de 2 años en adelante y en poblaciones especiales, de acuerdo a las indicaciones aprobadas por la Sala Especializada de la Comisión Revisora y lo consultado en la bibliografía.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera adecuado el grupo etario: niños de 2 años en adelante y poblaciones especiales, para el producto de la referencia.

3.10.4. 17000935

Fecha : 04/01/2016

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora comunicación radicada mediante No. 201642302288062 donde se solicita al que el ministerio de salud realice un proceso de vigilancia y control sobre el proceso que está en curso en el INVIMA sobre la renovación del registro sanitario del medicamento Lipodox® y se solicite al INVIMA que realice una petición al laboratorio licenciante sobre los estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en paciente diagnosticado y en tratamiento, ya que el medicamento Lipodox® no puede considerarse hasta el momento como un medicamento genérico o copia de la molécula Doxil® y debe considerarse un medicamento “similar”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada por parte del interesado.

3.11. CONSULTAS

3.11.1 LEVONORGESTREL

Radicado : 16124717

Fecha : 22/11/2016

Interesado : Distribuciones Uquifa S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de cuál es la dosis aprobada para el IFA Levonorgestrel 0.75mg, incluido en el listado de medicamentos de venta libre, según el numeral 3.12.4 del Acta No. 11 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la concentración de este producto está aprobada de manera exclusiva para la anticoncepción de emergencia, la cual debe darse en una única dosis de 1.5 mg (es decir dos comprimidos de 0.75 mg) dentro de las primeras 72 horas después de una relación sexual sin protección.

3.11.2 MAG3

Radicado : 16128281
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Quirúrgicos Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita la exclusión del producto MAG3 del listado de medicamentos vitales no disponibles.

Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado informa que está en la capacidad de atender la demanda la demanda suficiente que el país requiera para la realización de estudios de diagnóstico del sistema renal con el medicamento Etilendiscisteina 2mg con Registro Invima 2016M0012367

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión considera que el interesado debe allegar los soportes con que se documenta que la empresa solicitante está en capacidad de abastecer la demanda del mercado del radiofármaco para la evaluación de la función renal relativa, morfología renal, perfusión renal, trasplante renal y drenaje de las vías urinarias superiores (Reportes SIMED de consumos promedio, información de la empresa sobre existencias y proyecciones de importación entre otros). Lo anterior teniendo en cuenta las causales del ingreso al Listado de medicamentos vitales no disponibles y el parágrafo 1 del artículo 4 del Decreto 481/2004

3.11.3 METROTEXATE 2.5MG

Radicado : 16130322 / 16131383

Fecha : 02/12/2016
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la exclusión del listado de medicamentos vitales no disponibles del medicamento Metotrexato tabletas 2.5mg.

Lo anterior de acuerdo a una solicitud hecha por parte del importador Al Pharma (Titular Pharma Chemie) en donde indica que este medicamento posee cuatro registros sanitarios vigentes para ser comercializado en el territorio colombiano.

- INVIMA 2015M-0016090
- INVIMA 2015M-0015773
- INVIMA 2013M-0001140-R1
- INVIMA 2007M-0006795

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada que incluye el análisis del Ministerio de Salud y protección social de las causas que generaron la inclusión del medicamento Metrotexate 2.5 mg y la situación actual de disponibilidad de este medicamento en el país, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora retira del Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles el medicamento solicitado. Se recuerda la obligatoriedad al Invima del reporte de la no comercialización temporal o definitiva de estos medicamentos según Decreto 843 de 2016

3.11.4 PIDOTIMOD

Radicado : 16140957
Fecha : 30/12/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de ¿si el principio activo Pidotimod puede ser utilizado en la indicación autorizada por Registro Sanitario y adicionalmente como coadyuvante en el manejo clínico del paciente con infecciones respiratorias recurrentes de vías inferiores con componentes inmunológico deficiente?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las indicaciones son las aprobadas en el Registro Sanitario o mediante Actas, para realizar la modificación de indicaciones debe surtirse dicho tramite adjuntando la información correspondiente y es el titular del Registro Sanitario quien puede solicitar dicha modificación.

**3.11.5. JABÓN LIQUIDO
ANTIBACTERIAL TECSETER 1
YODOPOVIDONA SOLUCIÓN
YODOPOVIDONA ESPUMA**

Radicado : 16105524
Fecha : 05/10/2016
Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto, en el sentido de establecer si los productos citados anteriormente son considerados como medicamento de acuerdo al uso y componentes:

- Producto numero 1: Jabón líquido antibacterial tecseter 1

Indicaciones y usos:

- Lavado de manos
- Lavado de instrumentos y utensilios.
- Lavado de superficies como pisos, mesas paredes y cualquier área.
- Al finalizar labores.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN %	FUNCIÓN
Tensoactivo anicónico	Ácido docecil bencen sulfónico	15	Agente espumante
Soda Caustica	Hidróxido de sodio	3	Agente neutralizante
Sal Común	Cloruro de Sodio	0.5	Espesante
Yodo	Yodopovidona	1	Agente antibacterial
Agua		84	Vehículo

- Producto numero 2: Yodopovidona solución

Usos del producto:

Se aplica en la limpieza prequirúrgica de manos, desinfección de manos e instrumental, instrumental, equipos, utensilios y áreas de trabajo, donde se

requiere una desinfección de alto nivel con el fin de prevenir el desarrollo de procesos infecciosos.

Se utiliza en la desinfección de dispositivos médicos.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	FUNCIÓN
Yodo	Yodopovidona	7%	Agente antibacterial
Agua		93%	Vehículo

- Producto numero 3: Yodopovidona Espuma

Usos del producto:

Se aplica en la desinfección de instrumental, equipos y utensilios y áreas de trabajo, donde se requieren desinfección de alto nivel con el fin de prevenir el desarrollo de procesos infecciosos.

Se utiliza en la desinfección de dispositivos médicos.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	FUNCIÓN
Tensoactivo anicónico	Ácido docecil bencen sulfónico	0.3%	Agente espumante
Soda Caustica	Hidróxido de sodio	0.068%	Agente neutralizante
Yodo	Yodopovidona	7%	Agente antibacterial
Agua		93%	Vehículo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los productos de la referencia no son medicamentos de acuerdo con los usos propuestos.

3.11.6. KELO-COTE

Radicado : 16137551

Fecha : 22/12/2016

Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto en el sentido de establecer si el producto de la

referencia es considerado medicamento de acuerdo con el siguiente uso “Coadyuvante para el tratamiento y prevención de cicatrices y mejoramiento de las propiedades de la piel sana”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no es un medicamento dado que no ejerce una acción farmacológica, inmunológica o metabólica solo un efecto mecánico físico.

3.11.7. 16134390

Fecha : 14/12/2016

Interesado : Synthesis Laboratorios

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación para importar las muestras de productos innovadores que se mencionan en el cuadro a continuación, con el único fin de realizar los estudios de perfiles de disolución comparativos in vitro, como paso previo a los estudios in vivo:

Código/nombre de medicamento	Principio activo	Cantidad y forma farmacéutica	concentración	Unidades para perfiles de disolución comparativos	Unidades para análisis fisicoquímico	Unidades para estudio de bioequivalencia
Nexavar Laboratorios Bayer Sorafenib Frasco por 120 tabletas	Sorafenib	Tabletas recubiertas	200mg	48	12	60
Iclusig Laboratorios Ariad Ponatinib Frasco por 30 tabletas	Ponatinib	Tabletas recubiertas	45mg	48	12	60
Inlyta Laboratorios Pfizer Axitinib Caja por 60 tabletas	Axitinib	Tabletas recubiertas	5mg	48	12	60
Imbruvica Laboratorios Janssen Ibrutinib Frasco por 90 capsulas	Ibrutinib	Cápsulas	140mg	0	0	60

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

adecuadas las cantidades de medicamentos solicitadas a importar, para el estudio de la referencia.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. PEG INTRON® 80 µg PEG-INTRON® PEN 100 µg PEG-INTRON® PEN 120 µg

Expediente : 19935812 / 19935810 / 19935813
Radicado : 2016060138 / 2016060139 / 2016060140

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2016 numeral 3.13.5., en el sentido de indicar que se aprueban las nuevas interacciones.

Tabla 1. Efecto de PEG-IFN-α-2b en medicamentos coadministrados

Medicamento coadministrado	Dosis de PEG-IFN-α-2b	Población de estudio	Relación Media Geométrica (Relación con/sin PEG-IFN-α-2b)	
			ABC (90% CI)	C _{max} (90% CI)
Cafeína (sustrato CYP1A2)	1.5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos con Hepatitis C Crónica (N=22)	1.39 (1.27, 1.51)	1.02 (0.95, 1.09)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos Sanos (N=24)	1.18 (1.07, 1.31)	1.12 (1.05, 1.19)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Sujetos Sanos (N=13)	1.36 (1.25-1.49)	1.16 (1.10-1.24)
Tolbutamida (sustrato CYP2C9)	1.5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos con Hepatitis C Crónica (N=22)	1.1# (0.94, 1.28)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos Sanos (N=24)	0.90# (0.81, 1.00)	NA
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Sujetos Sanos (N=13)	0.95 (0.89-1.01)	0.99 (0.92-1.07)
Dextrometorfano bromhidrato (sustrato CYP2D6 y CYP3A)	1.5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos con Hepatitis C Crónica (N=22)	0.96## (0.73, 1.26)	NA
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos Sanos (N=24)	2.03# (1.55, 2.67)	NA
Desipramina (sustrato CYP2D6)	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Sujetos Sanos (N=13)	1.30 (1.18-1.43)	1.08 (1.00-1.16)
Midazolam (sustrato CYP3A4)	1.5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos con Hepatitis C Crónica (N=24)	1.07 (0.91, 1.25)	1.12 (0.94, 1.33)
	1 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos Sanos (N=24)	1.07 (0.99, 1.16)	1.33 (1.15, 1.53)
	3 mcg/kg/semana (2 semanas)	Sujetos Sanos (N=13)	1.18 (1.06-1.32)	1.24 (1.07-1.43)
Diapsona (sustrato N-acetiltransferasa)	1.5 mcg/kg/semana (4 semanas)	Sujetos con Hepatitis C Crónica (N=24)	1.05 (1.02, 1.08)	1.03 (1.00, 1.06)

Calculado de datos de orina recolectada por un intervalo de 48 horas.

Calculado de datos de orina recolectada por un intervalo de 24 horas.

3.12.2. FLEBOGAMMA 10% DIF 10g/100 mL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5g/50mL FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20g/200 mL

Expediente : 20060125 / 20069838 / 20069839
Radicado : 2016102773 / 2016102774 / 2016102777

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016 numeral 3.1.9.1., referente a la Posología y forma de administración quedando de la siguiente manera:

Nueva dosificación:

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario

Posología y forma de administración:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

INDICACIÓN	DOSIS	FRECUENCIA DE PERFUSIÓN
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	-dosis inicial: 0,4 - 0,8g/Kg -dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/Kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5-6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 – 0,4g/Kg	Cada 3-4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5-6g/l
SIDA congénito	0,2 – 0,4 g/Kg	Cada 3 – 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (<4g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 – 0,4g/Kg	Cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 – 1g/Kg o 0,4 g/Kg/d	El 1 ^{er} día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes: De 2 – 5 días.
Síndrome de Guillain Barre	0,4 g/Kg/d	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 –2 g/Kg o	En varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico.
	2 g/Kg	En una dosis, junto con ácido acetilsalicílico.

Flebogamma® 10% Dif debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros 30 minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando

adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

3.12.3. ENTRESTO 50 mg ENTRESTO 100 mg ENTRESTO 200 mg

Expediente : 20088574 / 20104457 / 20104455

Radicado : 2016136418 / 2016146133 / 2016136420 / 2016146574 / 2016136422 / 2016146572

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementar el concepto emitido en el Acta 30 de 2016, numeral 3.1.9.5., en el sentido aprobar la declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0769-s de 10 de agosto de 2015 allegada mediante radicados 2016146572, 2016146574, 2016146133

3.12.4. RADICADO 2015155199/16036649 /17003309

Expediente : 20102178

Fecha : 2017/01/13

Protocolo: MK-3475-170. Estudio de fase II de Pembrolizumab (MK-3475) en sujetos con linfoma de células B grandes mediastínico primario refractario o recidivante (rrPMBCL)

Patrocinador: Merck Sharp and Dohme Colombia S.A.S

Organización de investigación por contrato (CRO): N/A

El interesado solicita aclaración del Acta No. 06 de 2016, numeral 3.15.9., y Acta No. 13 de 2016, numeral 3.15.6., en el sentido de que se incluya el número del protocolo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa los conceptos emitidos mediante Acta No. 06 de 2016, numeral 3.15.9., y Acta No. 13 de 2016, numeral 3.15.6., en el sentido de indicar que Código del Protocolo de Investigación es MK-3475-170.

3.12.5. LUNAST

Expediente : 20089298
Radicado : 2016125822

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 28 de 2016 Numeral 3.2.4., en el sentido de requerir los siguientes puntos:

1. Aclaración del porqué se usó la concentración de 80mg aun cuando las guías internacionales recomiendan realizar el estudio in vivo con la de 40mg por razones de seguridad.
2. Adjuntar los datos de las concentraciones plasmáticas vs tiempo en archivo de Excel, como está establecido en el formato de presentación de estudios farmacocinéticos.
3. Justificar por qué en el análisis de varianza hay datos para 46 observaciones y deberían ser 48 considerando que son 24 voluntarios y no hay información acerca de la pérdida de sujetos experimentales. Esto mismo se evidencia al verificar los grados de libertad en el análisis de varianza.
4. Presentar los soportes que demuestren la seguridad y eficacia del producto teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos del instituto se evidencio que el producto no está en normas farmacológicas.
5. Aclarar por qué el certificado de producto allegado corresponde a la concentración de 40mg y la empleada en el estudio es de 80mg.
6. Allegar el certificado de producto terminado correspondiente al medicamento de la referencia.

7. Allegar los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 20mg, 40mg, 60mg y 120mg.

8. Allegar los soportes analíticos correspondientes a la validación de la metodología empleada.

3.12.6. METOTREXATO

Radicado : 2016095951 / 2016095949 / 2016095956 / 2016095947 / 2016095965

Expediente : 20029777 / 20029762 / 20029760 / 20029778 / 20029758

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.16.2., en el sentido de especificar que las indicaciones y posología para todos los productos con el principio activo Metotrexato son las siguientes:

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis. Artritis reumatoide incluyendo artritis reumatoide juvenil (JRA) de curso poli articular. Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de Crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Metotrexato únicamente debe ser prescrito por médicos que estén familiarizados con las distintas características del medicamento y con su mecanismo de acción. Metotrexato se administra una vez a la semana. Se debe remarcar al paciente que Metotrexato se administra solamente una vez a la semana. Se recomienda especificar un día determinado de la semana.

Metotrexato 100 mg/ml concentrado para perfusión puede ser administrado por vía intravenosa, pero no es adecuado para la administración por vía intratecal o intramuscular. Sería necesaria una dilución extrema para la administración por estas vías. Para ello, se debe utilizar una preparación con una concentración menor.

El rescate con folinato cálcico es necesario cuando metotrexato se administra a dosis que exceden los 500 mg/m² de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de 100 mg - 500 mg/m² de superficie corporal.

Posología en pacientes con tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme:

15-30 mg/m²/día por vía oral o intramuscular durante 5 días. Estos ciclos se pueden repetir de 3 a 5 veces, según sea necesario, con períodos de descanso entre los ciclos de una o más semanas, hasta que remita cualquier síntoma de toxicidad.

Posología en pacientes con leucemia linfocítica aguda:

- **Terapia de inducción: 3,3 mg/m² intravenosa en combinación con otros agentes citostáticos una vez al día durante 4-6 semanas o 2,5 mg/kg cada dos semanas.**
- **Terapia de mantenimiento: 30 mg/m²/semana, dividido en 2 dosis oral o intramuscular o 2.5 mg/kg intravenoso cada 14 días.**
- **En niños: Se han utilizado de forma secuencial dosis de hasta 8000 mg/m² por vía intravenosa para la consolidación de la remisión y tratamiento de mantenimiento. El tratamiento por vía oral con dosis de hasta 20 mg/m²/semana, se utiliza junto con administración intravenosa e intratecal como tratamiento de mantenimiento en la profilaxis del SNC.**
- **En adultos: Es habitual con metotrexato utilizar un tratamiento de mantenimiento con la combinación secuencial de POMP (Vincristina, Mercaptopurina, Prednisolona, Metotrexato) y la profilaxis del SNC por vía intratecal.**

Posología en pacientes con Linfosarcoma:

Los linfosarcomas pueden responder a la administración de dosis de metotrexato de 0,625-2,5 mg/kg de peso corporal al día como parte de la poliquimioterapia, y de 90-900 mg como perfusión intravenosa, seguida de la administración de folinato de calcio.

Posología en pacientes con artritis reumatoide:

Se recomienda administrar una dosis de prueba una semana antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar si se producen reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa u oral. La dosis oral semanal puede dividirse en tres dosis administradas en 36 horas. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerancia del paciente, la dosis inicial puede aumentarse gradualmente a razón de 2,5 mg semanales. No se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. La respuesta al tratamiento puede esperarse al cabo de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez

alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis deberá ser reducida progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en pacientes con formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica:

Se recomienda administrar una dosis de prueba una semana antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar si se producen reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa u oral. La dosis se aumentará en caso necesario, pero no se deberá superar una dosis semanal de 30 mg de metotrexato. Por lo general, se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2-6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en niños y adolescentes con Artritis Reumatoide Juvenil (JRA) de curso poli articular:

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal (SC) /semana. En los casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 20 mg/m² de superficie corporal /semana. Sin embargo, si se incrementa la dosis se debe aumentar la frecuencia de monitorización. Debido a que los datos de disponibles sobre la administración intravenosa en niños y adolescentes son limitados, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea e intramuscular. Los pacientes con artritis idiopática juvenil se derivarán siempre a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes. No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a que los datos disponibles de eficacia y seguridad que existen para esta población son insuficientes.

Posología en pacientes con enfermedad de Crohn:

- Tratamiento de inducción:

25 mg/semana administrados de forma subcutánea, intravenosa o intramuscular. La respuesta al tratamiento se puede esperar aproximadamente de 8 a 12 semanas después.

- Tratamiento de mantenimiento:

15 mg/semana administrados de forma subcutánea, intravenosa o intramuscular.

No existe suficiente experiencia en la población pediátrica para recomendar Metotrexato 50 mg/ml en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal:

Metotrexato debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica:

Aclaramiento de Creatinina (ml/min) Porcentaje de la dosis que debe administrarse
> 50 100%
20-50 50%
< 20 No se debe utilizar metotrexato

Pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato debe administrarse con mucha precaución, sólo si es necesario, a pacientes con enfermedades hepáticas importantes actuales o previas, especialmente si se deben al alcohol. La administración de metotrexato está contraindicada si los valores de bilirrubina son >5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada se debe considerar reducir la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como al descenso de las reservas de folato que se produce a medida que avanza la edad.

Uso en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrames pleurales, ascitis):

En pacientes con distribución en un tercer espacio, la semivida de metotrexato puede aumentarse hasta 4 veces su duración normal, por lo que puede ser necesario reducir la dosis o, en algunos casos, suspender la administración de metotrexato.

3.12.7. ZITROMAX MD

Radicado : 17009002
 Fecha : 27/01/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013 numeral 3.4.16., en el sentido de indicar que se aprueban las nuevas Contraindicaciones y Advertencias de la siguiente manera:

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia. Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

**3.12.8. GELOVIN 10 mg
GELOVIN 50 mg**

Expediente : 20094490 / 20094488
Radicado : 2015078804 / 2015078784

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No 16 de 2015 numeral 3.13.68., en el sentido de especificar que las indicaciones aprobadas para los productos de la referencia son las siguientes: Carcinoma pulmonar de células no pequeñas y carcinoma mamario.

Adicionalmente, revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, y por lo tanto, recomienda aprobar el Inserto Revisión Abril 2015 para los productos de la referencia.

**3.12.9. SOLU-MEDROL® 40mg SOLUCIÓN
SOLU-MEDROL® 500mg**

Expediente : 53896/29822
Radicado : 2016057371/2016057373

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 25 numeral 3.12.19., en el sentido de precisar que las precauciones y advertencias para los productos de la referencia deberán ser conceptuadas en el Acta No. 12 de 2016 numeral 3.4.11., por cuando la solicitud realizada bajo los radicados No. 2016057371 y 2016057373 del 29/04/2016 corresponde únicamente a la aprobación de contraindicaciones e información para prescribir basada en CDS versión 14.0 de marzo 17 de 2016.

**3.12.10. DAKLINZA® 60 mg TABLETAS RECUBIERTAS
DAKLINZA® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20079424 / 20105646
Radicado : 2016020361 / 2016020364 / 2016145859

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.3.19., en el sentido de indicar que las advertencias y precauciones son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

-Nuevas precauciones y advertencias:

Daklinza no debe administrarse como monoterapia. Las advertencias y precauciones para los otros agentes del régimen también se aplican cuando son coadministrados con Daklinza.

Embarazo: Uso con Peginterferón alfa y Ribavirina

Las contraindicaciones y advertencias aplicables a peginterferon alfa y ribavirina son aplicables cuando Daklinza se usa en combinación con estos medicamentos. Ribavirina puede causar defectos de nacimiento y/o muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos. Se debe tener extremo cuidado para evitar el embarazo en pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres. No se debe iniciar terapia con ribavirina a menos que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes del inicio de la terapia.

Cuando se usa Daklinza en combinación con Sunvepra, peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad fértil y sus parejas hombres deben usar 2 métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de concluido el tratamiento. Se deben realizar pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este período.

Interacciones medicamentosas:

Ha sido reportada bradicardia severa y bloqueo cardíaco en pacientes que reciben amiodarona con Daklinza y sofosbuvir, con o sin otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. La bradicardia ha ocurrido generalmente en un lapso de horas a días. La bradicardia se resolvió generalmente después de la discontinuación del tratamiento para el VHC. No ha sido establecido el mecanismo del efecto de la bradicardia.

La amiodarona solo se debe coadministrar con Daklinza y sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos. Para pacientes sin opción de tratamiento alternativo, se recomienda estrecha vigilancia. Los pacientes deben ser monitoreados continuamente en un entorno clínico adecuado durante las primeras 48 horas de coadministración, después de lo cual debe realizarse diariamente monitoreo ambulatorio o auto-monitoreo de la frecuencia cardíaca durante al menos las primeras dos (2) semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar la frecuencia cardíaca, como se describió anteriormente, en los pacientes que han discontinuado amiodarona justo antes de iniciar Daklinza y sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben Daklinza y sofosbuvir en combinación con amiodarona se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Potencial de hepatotoxicidad con regímenes que incluyen Sunvepra:

En los regímenes que contienen Sunvepra se ha observado lesión hepática inducida por fármacos, en algunos casos severa. En los regímenes de Daklinza que no contienen Sunvepra, las frecuencias de elevaciones clínicamente significativas de ALT o AST fueron similares a las frecuencias entre los pacientes que recibieron placebo.

Potencial de aumento de la replicación del virus de la hepatitis B:

Se ha informado acerca de una mayor replicación de casos de virus de la hepatitis B (VHB), incluyendo casos fatales, durante y después del tratamiento con agentes antivirales de acción directa. Se debe realizar la evaluación por VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con serología positiva de VHB deben ser monitoreados y tratados de acuerdo con las actuales guías de práctica clínica para manejar una posible replicación del VHB. En caso de aumento de la replicación del VHB, se debe iniciar el tratamiento apropiado para la hepatitis B.

Retratamiento con Daklinza

No se ha establecido la eficacia de Daklinza como parte de un régimen de retratamiento en pacientes con exposición previa a un inhibidor de la NS5A.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para pacientes versión de agosto 2016 y la información para prescribir versión de agosto 2016 allegados mediante radicado número 2016145859.

3.12.11. ROACCUTAN 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 103797
Radicado : 2015045346

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2016 numeral 3.3.7., en el sentido de especificar que dentro de las contraindicaciones no debe incluir "Insuficiencia renal".

Adicionalmente, la Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016 numeral 3.16.3., en el sentido de especificar que las contraindicaciones, advertencias y precauciones para todos los productos con el principio activo Isotretinoína cápsulas de 10, 20 y 40mg son las siguientes, y no como aparecen allí:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Isotretinoína o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática. Hipervitaminosis A. Hiperlipemia. Es teratogénico.

Advertencias: Se recomienda controlar toda elevación clínicamente significativa de la trigliceridemia, ya que las concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 800mg/dl se han asociado en ocasiones a pancreatitis aguda, que puede ser letal. Por este motivo, debe suspenderse el tratamiento con Isotretinoína en caso de hipertrigliceridemia importante o síntomas de pancreatitis.

Precauciones: Debe ser manejado únicamente bajo supervisión y prescripción por médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado al tratamiento con Isotretinoína.

Para evitar toda exposición involuntaria a la Isotretinoína, los pacientes tratados con el producto no deben donar sangre hasta un mes después de haber suspendido el tratamiento. Se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento un mes después de haberlo iniciado, y posteriormente con periodicidad trimestral. Se han descrito elevaciones reversibles y pasajeras de las aminotransferasas hepáticas. Con frecuencia, estos cambios se encontraban dentro del intervalo normal, y los valores regresaron a sus valores iniciales sin necesidad de suspender el tratamiento. No obstante, si los valores de aminotransferasas superan los límites de la normalidad, puede ser necesario disminuir la dosis o suspender el tratamiento. También se aconseja supervisar la lipidemia antes de empezar el tratamiento, al cabo de un mes de haberlo iniciado y a su término. Las concentraciones séricas de lípidos suelen normalizarse tras reducir la dosis o suspender el tratamiento. Las concentraciones séricas de lípidos también pueden normalizarse con medidas dietéticas. Se han descrito depresión, síntomas psicóticos y, en raras ocasiones, intento de suicidio en pacientes tratados con Isotretinoína. Aunque no se ha establecido una relación causal, se prestará especial atención a los pacientes con antecedentes de depresión de un

modo general, se vigilará la presencia de signos depresivos en todos los pacientes y, si es necesario, se adoptarán las medidas pertinentes para que reciban el tratamiento apropiado. Se han descrito alteraciones óseas-entre ellas, cierre epifisario prematuro, tras la administración de dosis fuertes durante varios años para el tratamiento de trastornos de la queratinización además se pueden presentar reacciones de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se recomienda, por tanto, valorar minuciosamente para cada paciente el cociente de riesgo y beneficio. Pueden aparecer mialgias y artralgias, en ocasiones asociadas a una disminución de la tolerancia al ejercicio. Se han descrito casos aislados de elevación de la CPK sérica en pacientes tratados con Isotretinoína, sobre todo si se realizaban ejercicios físicos importantes. Es posible que los anticonceptivos con microdosis de progesterona no sean adecuadas como método anticonceptivo durante el tratamiento con Isotretinoína. Debe evitarse toda dermoabrasión agresiva durante el tratamiento con Isotretinoína y los 5-6 meses siguientes, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en áreas atípicas. De igual manera, se evitará la depilación con cera durante el tratamiento y al menos hasta seis meses después, debido al riesgo de cicatrización o dermatitis. Durante el tratamiento, se han descrito algunos casos de disminución de la visión nocturna persistente ocasionalmente tras su finalización. Dado el comienzo repentino en algunos casos de esta alteración, se debería advertir a los pacientes que actúen con precaución si conducen vehículos o manejan máquinas de noche. Los trastornos de la visión han de vigilarse estrechamente. La xeroftalmía, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y las queratitis suelen desaparecer tras suspender el tratamiento. Dada la posibilidad de reaparición de las queratitis, se recomienda efectuar un seguimiento de los pacientes con xeroftalmía. En los pacientes con problemas visuales debe plantearse la posibilidad de retirar el producto y la remisión al especialista en oftalmología. Se han descrito casos aislados de hipertensión endocraneal benigna (seudotumor cerebral), en algunos de los cuales se estaban utilizando simultáneamente tetraciclinas. Se ha asociado a enteropatías inflamatorias (incluido ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. En caso de diarrea grave (hemorrágica), debería suspenderse inmediatamente el tratamiento. Rara vez se han descrito reacciones anafilácticas, y solo tras exposición previa a retinoides tópicos. Las reacciones cutáneas de tipo alérgicas son infrecuentes. Se han notificado casos graves de vasculitis alérgica, generalmente con púrpura (cardenales) de las extremidades y afectación extracutánea. En caso de reacciones alérgicas importantes es preciso interrumpir el tratamiento y vigilar estrechamente al paciente. Los pacientes de alto riesgo (diabetes sacarina, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo de los lípidos) tratados con isotretinoína pueden requerir controles más frecuentes de la lipidemia y la glucemia. En caso de diabetes, confirmada o presunta, se recomiendan controles frecuentes de la glucemia. Aunque no haya podido establecerse una relación con la Isotretinoína, se han descrito elevación de la

glucemia en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante el tratamiento.

Alteraciones de la función renal y urinaria La alteración de la función renal no influye en la farmacocinética de Isotretinoína. Así pues, se puede administrar Isotretinoína a los pacientes con alteración de la función renal. No obstante, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustar luego el tratamiento hasta la dosis máxima tolerada.

Embarazo y lactancia: la Isotretinoína es muy teratogénica. El riesgo de anomalías congénitas cuando se toma Isotretinoína oral durante el embarazo, en cualquier dosis y aunque sea por corto tiempo, es muy elevado. Potencialmente, todo feto expuesto corre este peligro.

Contraindicado en todas las mujeres fértiles, siempre que no se cumplan todas y cada una de las condiciones expuestas a continuación:

- Presenta acné quístico grave y resistente a los tratamientos convencionales.
- Entiende las prescripciones médicas y cabe fiarse de que las cumplirá.
- Ha sido informada por su médico de los peligros que comporta un embarazo durante el tratamiento y hasta un mes después de concluido.
- Además, se la ha advertido de los posibles fallos del método anticonceptivo.
- Confirma que ha entendido las medidas preventivas.
- Es capaz de aplicar las medidas anticonceptivas, que tiene carácter obligatorio.
- Aplica un método anticonceptivo eficaz e ininterrumpido durante un mes antes de empezar el tratamiento, a lo largo de todo éste y durante el mes siguiente a su conclusión.
- Dispone de una prueba de embarazo fiable con resultado negativo dentro de los 11 días previos al inicio del tratamiento. Se recomienda vivamente repetir mensualmente la prueba de embarazo mientras dure el tratamiento.
- No empieza el tratamiento hasta el segundo o tercer día de la siguiente menstruación normal.
- Para el tratamiento de recidivas, adopta idénticas medidas anticonceptivas eficaces e ininterrumpidas desde un mes antes de empezar el tratamiento hasta un mes después de haberlo terminado, así como la repetición periódica de la prueba del embarazo.
- Entiende perfectamente las precauciones y confirma su voluntad de llevar a cabo las medidas anticonceptivas del modo indicado. Debe recomendarse que sigan estas instrucciones mientras estén en tratamiento, incluso a las mujeres que en condiciones normales no siguen ningún método anticonceptivo debido a la esterilidad (excepto en caso de histerectomía) y a las que niegan mantener relaciones sexuales.

Para ayudar a médicos y pacientes a evitar el riesgo de exposición fetal a la Isotretinoína, el fabricante debe reforzar las advertencias sobre el poder teratogénico del fármaco e insistir en la necesidad de que las mujeres en edad de procrear sigan un método anticonceptivo, eficaz;

- Hacer firmar formulario de información y consentimiento para las pacientes.
- Ofrecer guía de prescripción para el médico.
- Lista de comprobación para el médico cuando recete a pacientes femeninas.

La información sobre prevención del embarazo debe ofrecerse a los pacientes tanto oralmente como por escrito. Si, a pesar de estas precauciones, quedase embarazada la paciente en el curso del tratamiento con Isotretinoína o durante el mes siguiente, existe para el feto un alto riesgo de gravísimas malformaciones (en particular del sistema nervioso central, del corazón y de los vasos sanguíneos grandes). Además, aumento el riesgo de aborto espontáneo de producirse un embarazo, médico y pacientes deben considerar juntos si conviene o no seguir adelante con el embarazo. Se conocen casos de gravísimas malformaciones fetales causadas por la toma de Isotretinoína. Estas malformaciones consisten en hidrocefalia, microcefalia, anomalías del oído externo (micropinnae, acortamiento o ausencia del conducto auditivo externo), microoftalmía, anomalías cardiovasculares, deformidades faciales, trastornos morfológicos del timo, anomalías de la glándulas paratiroides y malformaciones cerebrales. Dado que la Isotretinoína es muy lipófila, es alta la probabilidad de que pase a la leche materna. Ante el potencial de efectos adversos, debe evitarse su administración a madres lactantes.

Así mismo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que el interesado debe ajustar el Inserto e IPP a lo conceptualizado en el Acta No. 08 de 2016 numeral 3.16.3., y a la información descrita en la presente acta.

3.12.12. HUMALOG 100 U. I. /mL

Expediente : 224030
Radicado : 2016131028

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la Información farmacológica para el producto de la referencia, debe quedar así:

Indicaciones:

Insulina Lispro está indicada para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa, también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está indicado para su administración antes de las comidas.

Contraindicaciones:

Episodios de hipoglucemia, pacientes con hipersensibilidad a la insulina lispro o cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

Advertencias y Precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

El preparado de acción más corta de Humalog, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como p. ej. Los betabloqueantes.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia

y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de gluconeogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Úsese con precaución en pacientes pediátricos y adolescentes. Humalog sólo se debe utilizar en niños en lugar de insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina pueda resultar beneficiosa; por ejemplo, los tiempos de inyección en relación con las comidas.

Combinación de Humalog con pioglitazona: Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulínica o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están

embarazadas o piensan quedarse embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de Humalog deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Humalog actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina regular. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona.

Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de Humalog en una bomba de perfusión de insulina: Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado CE. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Vía de Administración:
Vía subcutánea.

Interacciones:

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como los anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol o terbutalina). Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ciertos inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores del receptor de angiotensina II, betabloqueadores, octreotida o alcohol.

El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog.

Efectos Adversos:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

Es frecuente (1/100 a $< 1/10$) la aparición de alergia local en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección. La alergia sistémica, que es rara (1/10.000 a $< 1/1.000$) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000 a $< 1/100$).

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control glucémico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

Condición de Venta:

Con formula facultativa.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda al interesado, ajustar la Vía de administración y Posología a la aprobada en el Registro Sanitario, en el sentido de retirar la información de Posología correspondiente a la vía intravenosa, ya que el producto de la referencia, solo se encuentra aprobado para la vía subcutánea. O en su defecto, solicitar la modificación de Vía de administración y Posología, aportando soporte robusto en este mismo trámite.

3.12.13. ELORES

Expediente : 20105238

Radicado : 2016013935

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016,

numeral 3.14.3., en el sentido de especificar que la información farmacológica para el producto de la referencia, debe quedar así:

Indicaciones: Tratamiento de infecciones complicadas causadas por bacterias productoras de betalactamasas:

Mono-terapia

Elores® (ceftriaxona/sulbactam 1.5 g/polvo vial para solución para inyección / infusión), está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando son causadas por organismos susceptibles, los cuales podrían incluir esbl/mbi que producen patógenos resistentes a múltiples fármacos:

Infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por *staphylococcus aureus*, *haemophilus influenzae*, *haemophilus para influenzae*, *klebsiella pneumoniae*, *escherichia coli*, *enterobacter aerogenes*, *proteus mirabilis* or *serratia marcescens*, *pseudomonas aeruginosa*, a *baumanii*.

Infecciones del tracto urinario causadas por *escherichia coli*, *proteus mirabilis*, *proterus vulgaris*, *morganella morganii* o *klebsiella pneumoniae*, e. *Faecalis*, *a.baumanii* *p.aeruginosa*.

Septicemia bacteriana agudo causada por *staphylococcus aureus*, *streptococcus pneumoniae*, *escherichia coli*, *staphylococcus albus*, *haemophilus influenzae* o *klebsiella pneumoniae*, *a.baumanii*, *p.aeruginosa*.

Infecciones de huesos y articulaciones causadas por *staphylococcus aureus*, *escherichia coli*, *proteus mirabilis*, *proteus vulgaris*, *citrobacter spp*, *klebsiella pneumoniae* o *enterobacter species*, *p.aeruginosa*, *a.bumanii*.

Infecciones de piel e infecciones de los tejidos blandos causados por *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, *streptococcus pyogenes*, grupo de viridans *streptococci*, *escherichia coli*, *enterobacter cloacae*, *klebsiella oxytoca*, *klebsiella pneumoniae*, *proteus mirabilis*, *morganella mornanii*, **pseudomonas aeruginosa*, *serratia marcescens*, *acinetobacter calcoaceticus*, *bacteroides fragilis** o *peptostreptococcus species*, *p.aeruginosa*.

Otitis media supurativa crónica causada por *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae* o *moraxella catarrhalis*, *klebsiella pneumoniae*, *a.baumanii*, *p.aeruginosa*, *staphylococcus aureus*.

Profilaxis quirúrgica: reduce la incidencia de infecciones post operativas en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados o potencialmente contaminados.

Terapia de combinación

Debido al amplio espectro de actividad de ceftriaxona sódica y sulbactam sódico, la mayoría de infecciones pueden ser tratadas adecuadamente solo con elores. Sin embargo, en algunos casos elores puede ser combinada con otros antibióticos como vancomicina, ampicilina, aminoglucósidos, y fluconazol.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la penicilina, a las cefalosporinas o a cualquier componente del medicamento. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos beta-lactámicos.

En recién nacidos a término completo (hasta 28 días de edad):

- Con ictericia, o quienes estén con hiperalbunemia o con acidosis
- Si se requiere (o se espera que lo requieran) tratamiento de calcio IV, o infusiones que contienen calcio, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

Advertencias y precauciones:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Como ocurre con los agentes antibacterianos, el uso prolongado de ceftriaxona puede dar lugar a sobreinfecciones causadas por microorganismos resistentes.

La administración de dosis de ceftriaxona generalmente superiores a la recomendada, la duración del tratamiento superior a 14 días, la presencia de deshidratación o de falla renal pueden dar lugar a precipitados de ceftriaxona cálcica en la vesícula biliar que en la ecografía puede ser interpretada como una litiasis biliar y que, habitualmente suelen desaparecer una vez concluido el tratamiento o tras la retirada del fármaco. En raras ocasiones se han asociado estos signos con síntomas. El médico deberá considerar la conveniencia de suspender el tratamiento en los casos sintomáticos. Si sobrevienen síntomas, se recomienda un tratamiento conservador no quirúrgico.

Estos precipitados biliares afectan más frecuentemente a los niños ya que estos reciben comparativamente dosis superiores si éstas se ajustan en función de su peso corporal. Por ello, no se deben administrar dosis superiores a 80 mg/kg de peso ya que el riesgo de precipitación biliar se ve incrementado. En raras ocasiones se han descrito casos de pancreatitis en pacientes tratados con ceftriaxona, cuya posible etiología es una obstrucción biliar. La mayoría de los pacientes presentaban de forma concomitante factores de riesgo de estasis biliar y depósito de sedimentos biliares, tales como una intervención quirúrgica previa, una enfermedad grave, o cuando habían recibido nutrición parenteral. Sin embargo, no se puede descartar un efecto desencadenante o de contribución de la ceftriaxona a la precipitación biliar.

Durante los tratamientos prolongados deberá controlarse regularmente el perfil hematológico.

Colitis asociada a agentes antibacteriales y colitis pseudo membranosa han sido reportadas, con el uso de casi todos los agentes antibacteriales, incluyendo la ceftriaxona, y pueden variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal, por lo tanto es importante considerar sus síntomas en pacientes que desarrollan diarrea en asociación con el uso de ceftriaxona. Interrupción del tratamiento con ceftriaxona y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile debe ser considerado.

Anemia hemolítica autoinmune ha sido observada en pacientes que reciben antibacterianos clase cefalosporina. Casos graves de anemia hemolítica, que incluyen fatalidades, han sido reportadas durante el tratamiento en ambos: adultos y niños. Si un paciente desarrolla anemia mientras usa ceftriaxona, el diagnóstico anemia asociada a una cefalosporina debe ser considerada y Elores debe ser interrumpido hasta que la etiología se determine.

Interacción con Productos que Contienen Calcio: En pacientes que no sean recién nacidos, Elores y soluciones que contienen calcio pueden ser administrados secuencialmente el uno al otro si las líneas de infusión se eliminan completamente entre infusiones con un fluido compatible. Los diluyentes que contienen calcio, tales como solución Ringer o solución Hartmann, no deben ser utilizados para reconstituir los viales Elores o para diluir un vial reconstituido por administración intravenosa, porque puede formar un precipitado. Elores® no debe ser administrado simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas que contengan calcio tales como la nutrición parenteral a través de una vía en Y, porque la precipitación del calcio de ceftriaxona puede ocurrir.

Uso en la población especial

Embarazo: Embarazo Categoría B. Ceftriaxona atraviesa la barrera placentaria. Estudios reproductivos en animales no han mostrado evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad, teratogenicidad o efectos adversos en fertilidad masculina o femenina, el nacimiento, en el desarrollo perinatal y post-natal. En los primates, no se han observado embriotoxicidad o teratogenicidad. Dado que la seguridad en el embarazo humano no está establecida, Elores debe ser utilizado con precaución.

Mujeres Lactantes/Madres lactantes: bajas concentraciones de ceftriaxona y sulbactam, son excretadas en la leche; por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administra Elores a una mujer lactante.

Geriátrica: La farmacocinética de Elores, sólo se alteró mínimamente en los pacientes geriátricos comparados con sujetos adultos saludables. Los ajustes de

dosis no son necesarios para pacientes geriátricos con la dosis de Elores hasta de 3 g / al día.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas: ya que la ceftriaxona algunas veces induce mareos, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada con Elores.

Posología:

ELORES® (Ceftriaxona/Sulbactam 1.5g/Vial Polvo para Solución para Inyección/Infusión), debe ser administrado vía intravenosa, después de su reconstitución, en un periodo de 30 minutos. El estudio de simulación de PK-PD realizado para infusiones de Elores en 30, 60 y 90 minutos, recomienda el régimen de infusión de 90 minutos para una mejor respuesta clínica, en caso de aislamiento clínico que presenta sensibilidad intermedia.

Los diluyentes que contiene calcio (por ejemplo solución Ringer o solución Hartman), no se deben utilizar para reconstituir Elores 1.5 g/vial polvo para infusión o para diluir un vial reconstituido por administración IV, debido a que se pueden formar precipitados, con concentraciones altas de calcio. Por lo tanto, Elores y soluciones que contienen calcio, no deben ser mezcladas o administradas simultáneamente.

La dosis y velocidad de administración debe ser determinada mediante la gravedad de la infección, la susceptibilidad del organismo y la condición del paciente.

Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis normal diaria de un adulto, es 1.5 g a 3 g cada 24 horas, o en dos dosis divididas, las cuales pueden ser incrementadas según la gravedad de la infección (en casos septicémicos graves), a una dosis máxima de 6 g por día, en dosis divididas.

La duración de la terapia varía de acuerdo al curso de la enfermedad. Al igual que con la terapia con antibióticos en general, la administración de Elores debe ser continuada por un mínimo de 48 a 72 horas, después que el paciente permanezca sin fiebre o que se evidencie que la erradicación bacteriana se haya obtenido.

Tabla: Recomendaciones para dosificación de Elores en pediatría:

Neonatos (hasta 14 días)	30-75 mg/ Kg de peso, en una dosis, para infecciones leves a moderadas.
	75 mg/kg, dividida en dos dosis para infecciones severas ** No se debe exceder la dosis de 75 mg/kg de peso.
	30-120 mg/kg en una dosis, para infecciones leves a moderadas

Neonatos, Lactantes y niños (desde 15 días hasta 12 años)	120 mg/kg , dividida en dos dosis para infecciones severas ** Para niños con pesos superiores o iguales a 50 Kg, se utiliza la dosis de adultos
* La dosis debe administrarse por un periodo de 60 minutos, para reducir el desplazamiento de la bilirrubina desde la albumina, reduciendo de este modo el riesgo potencial de encefalopatía de la bilirrubina	
**Dosis ≥ 75 mg/kg deben administrarse por infusión intravenosa lenta, durante 30 minutos. Dosis ≥ 120 mg/kg deben evitarse debido al incremento del riesgo de precipitados biliares	

Ancianos

Estas dosis no requieren modificación en pacientes de edad avanzada, siempre que las funciones renales y hepáticas sean satisfactorias.

Insuficiencia Renal

En pacientes con función renal deteriorada, no hay necesidad de reducir la dosis de ELORES. Solo en casos de falla renal pre terminal (aclaramiento de creatinina < 10 ml por minuto), se debe limitar la dosis diaria a 3 g o menos.

Insuficiencia hepática

En pacientes con daño hepático, no es necesario reducir la dosis, si la función renal está intacta.

En pacientes con disfunción renal severa acompañada de insuficiencia hepática, la concentración plasmática de Elores [®], debe ser determinada en intervalos regulares y la dosis ajustada.

En pacientes sometidos a diálisis, no se requiere dosificación suplementaria luego de la diálisis. Las concentraciones séricas deben ser monitoreadas, para determinar si es necesario el ajuste de la dosis, ya que la velocidad de la eliminación en dichos pacientes puede estar reducida.

Duración de la Terapia

La duración normal del tratamiento de Elores es de 5 a 14 días. En todas las condiciones, la duración de la terapia debe ser determinada por la gravedad de la infección y el progreso bacteriológico y clínico del paciente.

Interacciones:

Probenecid disminuye la secreción tubular renal de sulbactam. El uso concurrente de probenecid con Elores, puede resultar en el incremento y niveles de sangre prolongados de sulbactam. La administración simultánea de probenecid a dosis altas (1 ó 2 gramos diarios) puede inhibir la excreción biliar de ceftriaxona. A diferencia de otras cefalosporinas, el probenecid no inhibe la secreción tubular de ceftriaxona.

En un estudio in vitro, efectos antagonistas se han observado con la combinación de cloranfenicol y ceftriaxona. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, pero se recomienda precaución si ocurre administración concurrente de ceftriaxona con cloranfenicol.

En pacientes tratados con Elores, la prueba de Coombs rara vez puede llegar a ser falso/positiva. Elores, como otros antibióticos, puede resultar en pruebas falsos positivo de galactosemia. Igualmente, los métodos no enzimáticos para la determinación de glucosa en la orina pueden dar resultados falsos/positivos. Por esta razón, la determinación de glucosa y orina durante la terapia con Elores debe realizarse enzimáticamente.

Ceftriaxona puede afectar adversamente, la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales. En consecuencia, es aconsejable utilizar medidas anticonceptivas suplementariamente (no hormonales) durante el tratamiento y en el mes siguiendo el tratamiento.

Adicionalmente, revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la IPP a la información descrita.

3.12.14. METOTREXATO 500 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20098317
Radicado : 2015116994

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar las Indicaciones y Posología y grupo etario a las aprobadas mediante concepto emitido en el Acta No 03 de 2017 numeral 3.12.6., y las Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, Vía de administración, Interacciones y Reacciones adversas, a las aprobadas mediante concepto emitido en el Acta No 30 de 2016 numeral 3.16.2. Además, se recomienda que el documento con nombre "Información para el paciente" corresponda a toda la información del prospecto y la información clínica, redactado en forma clara y concisa que permita la comprensión del usuario.

3.12.15. ÁCIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO (DMSA) POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE. (KIT DE PREPARACIÓN DEL 99M TC - DMSA).

Expediente : 20013404
Radicado : 2016078765

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016 numeral 3.13.1., en el sentido de especificar que las Contraindicaciones y Advertencias y precauciones para el producto de la referencia, deben ser las siguientes:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia.

Advertencias y Precauciones:

La exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del objetivo médico esperado, obtenido con la mínima dosis posible de radiación recibida por el paciente.

Este producto debe administrarse a los pacientes suficientemente hidratados. Para reducir la exposición de la vejiga a la radiación se debe pedir a los pacientes que ingieran suficiente cantidad de líquido y que vacíen la vejiga con frecuencia. Deben interrumpirse ciertos tratamientos con productos químicos.

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes. Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica.

En pacientes con disminución de la función renal, se requiere una indicación muy cuidadosa ya que es posible que la exposición a la radiación sea mayor.

En la población pediátrica (niños de 1 a 18 años de edad), no existen datos sobre seguridad y eficacia del uso del radiofármaco.

Adicionalmente, revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar el Inserto a las contraindicaciones descritas en el sentido de incluir, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

3.12.16. LUIVAC® TABLETAS

Expediente : 95003

Radicado : 2015126026

CONCEPTO: La Sala Especializada aclara el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2016, numeral 3.1.3.1., en el sentido de recomendar negar la solicitud de evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario, dado que el interesado no allegó la información postcomercialización solicitada mediante concepto emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.2., para el producto de la referencia.

3.12.17. TRANSTEC 35 mcg/H
TRANSTEC 52.5 mcg/H
TRANSTEC 70 mcg/H

Expediente : 19967651/ 19967652 / 19967654
Radicado : 2015165367/ 2015165385 / 2015165359

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 35 de 2005 numeral 2.1.4.1., en el sentido de indicar que la composición de los productos de la referencia son las siguientes:

TRANSTEC 35mcg / H

Composición:

- Cada parche de 20mg libera 35 mcg / h de Buprenorfina.

TRANSTEC 52.5mcg / H

Composición:

- Cada parche de 30 mg libera 52,5 mcg / h de Buprenorfina.

TRANSTEC 70mcg / H

Composición:

- Cada parche de 40mg libera 70mcg / h de Buprenorfina.

3.12.18. VIGADEXA®

Expediente : 19997612
Radicado : 17003110
Fecha : 12/01/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 5mg de Clorhidrato De Moxifloxacino + 1mg de Fosfato Disódico De Dexametasona

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Antimicrobiano, corticosteroide.

Contraindicaciones: Ceratitis hepitelial por herpes simple, vaccinia, varicela y muchas otras enfermedades virales de la córnea y de la conjuntiva. Infecciones oculares. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos. Glaucoma y/o enfermedades con adelgazamiento de la córnea y la esclera.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016, numeral 3.1.9.3., en el sentido de conceptuar acerca del inserto y la información para prescribir TDOC-0051719 versión 1.0 Effective Date 14 Mar 2016, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016, numeral 3.1.9.3., en el sentido de indicar que el inserto y la información para prescribir debe ajustarse al acta mencionada.

3.12.19. PATANOL S®

Expediente : 19953480
 Radicado : 17003107
 Fecha : 12/01/2017
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 2mg de Clorhidrato de Olopatadina

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Antihistamínico para uso tópico conjuntival

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo, lactancia, niños menores de tres años de edad

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.9.5., en el sentido de conceptuar acerca de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modo de uso.
- Reacciones adversas.
- Interacciones.
- Sobredosis.

Nuevo modo de uso:

Producto para uso tópico exclusivamente. No es inyectable. PATANOL* S al 0.2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) contiene cloruro de Benzalconio que puede causar irritación ocular. Se conoce que el compuesto puede decolorar lentes de contacto blandas. Evite contacto con lentes de contacto blandas. Se les debe informar a los pacientes sobre la remoción de los lentes de contacto antes de la aplicación de PATANOL* S al 0.2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica). Los pacientes deberán esperar por lo menos 15 minutos antes de usar nuevamente los lentes.

- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- No tocar la punta del gotero para así evitar contaminación.
- Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se esté utilizando.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han descritos interacciones clínicas relevantes.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas [ESTUDIOS CLÍNICOS]

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con PATANOL* S 0,2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: dolor de cabeza, disgeusia Raro: mareo
Trastornos oculares	Poco común: queratitis punteada, queratitis, dolor ocular, sequedad ocular, edema palpebral, prurito

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 17.0)
	ocular, secreción ocular, hiperemia ocular, formación de costras en el margen palpebral, malestar ocular Raro: fotofobia, visión borrosa, eritema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco común: sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Raro: boca seca
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Raro: dermatitis por contacto
Trastornos generales y condiciones del local de la administración	Poco común: fatiga

Lista tabulada de reacciones adversas [VIGILANCIA POST-MERCADEO]

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles. Dentro de cada clase de órgano sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v.17.0)

Trastornos sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Náusea

Nueva sobredosis:

Dado las características de esta preparación, no se espera ningún efecto tóxico caso haya una sobredosis ocular de este producto ni en el evento de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.9.5., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modo de uso.
- Reacciones adversas.
- Interacciones.
- Sobredosis.

Nuevo modo de uso:

Producto para uso tópico exclusivamente. No es inyectable. PATANOL* S al 0.2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) contiene cloruro de Benzalconio que puede causar irritación ocular. Se conoce que el compuesto puede descolorar lentes de contacto blandas. Evite contacto con lentes de contacto blandas. Se les debe informar a los pacientes sobre la remoción de los lentes de contacto antes de la aplicación de PATANOL* S al 0.2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica). Los pacientes deberán esperar por lo menos 15 minutos antes de usar nuevamente los lentes.

- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- No tocar la punta del gotero para así evitar contaminación.
- Se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se esté utilizando.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han descritos interacciones clínicas relevantes.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas [ESTUDIOS CLÍNICOS]

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con PATANOL* S 0,2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: dolor de cabeza, disgeusia Raro: mareo
Trastornos oculares	Poco común: queratitis punteada, queratitis, dolor ocular, sequedad ocular, edema palpebral, prurito ocular, secreción ocular, hiperemia ocular, formación de costras en el margen palpebral, malestar ocular Raro: fotofobia, visión borrosa, eritema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco común: sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Raro: boca seca
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Raro: dermatitis por contacto

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos generales y condiciones del local de la administración	Poco común: fatiga

Lista tabulada de reacciones adversas [VIGILANCIA POST-MERCADEO]

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles. Dentro de cada clase de órgano sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v.17.0)
Trastornos sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Náusea

Nueva sobredosis:

Dado las características de esta preparación, no se espera ningún efecto tóxico caso haya una sobredosis ocular de este producto ni en el evento de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

3.12.20. AZARGA SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 20005679
Radicado : 17003106
Fecha : 12/01/2016

Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL de suspensión oftálmica contiene 10mg de Brinzolamida + 5mg de Timolol.

Forma farmacéutica: Suspensión Oftálmica

Indicaciones: Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en quienes la Monoterapia no proporciona una reducción suficiente de la pio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del producto.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueadores.
- Hipersensibilidad a las sulfonamidas.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluidos el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, bloqueo auriculo ventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca manifiesta o choque carcinogénico.
- Rinitis alérgica grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Acidosis hiperclorémica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.9.9., en el sentido de conceptuar acerca de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Interacciones.
- Reacciones adversas.
- Sobredosis.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- Azarga* Suspensión Oftálmica contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, aunque se administra en forma tópica, se absorbe sistémicamente. Se han informado alteraciones del equilibrio acido-base con los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Debe considerarse la posibilidad de que se produzcan interacciones en pacientes que reciben Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril.

- Existe la posibilidad de que se presente un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral y gotas oftálmicas que contienen brinzolamida. No se recomienda la administración concomitante de las gotas para los ojos que contienen brinzolamida con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.
- Se ha informado una potenciación del betabloqueo sistémico (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.
- Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que provoquen hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra un betabloqueador oftálmico en forma concomitante con bloqueadores orales del canal de calcio, agentes beta-bloqueantes adrenérgicos, antiarritmicos (incluida la amiodarona), glucosidos digitalicos, parasimpaticomimeticos.
- La midriasis resultante del uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos y adrenalina (epinefrina) han sido reportadas ocasionalmente.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas-Estudios Clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron reportado durante los ensayos clínicos con AZARGA* Suspensión Oftálmica Estéril y se clasificadas según la siguiente convención: 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 ($< 1 / 10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones Adversas Término Preferido MeDRA (v. 18.0)
Desordenes de la sangre y sistema linfático	Poco común: Disminución en el conteo de glóbulos blancos.
Desordenes psiquiátricos	Raros : insomnio
Desordenes del sistema nervioso	Comunes : disgeusia
Desordenes oculares	Comunes: queratitis punctata, visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular Poco Comunes: Queratitis, ojo seco, tinción corneal con colorante

	vital, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, secreción ocular, hiperemia, hiperemia conjuntival. Raros: erosión corneal, “flare” (turbidez) de la cámara anterior, fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia escleral, , eritema palpebral, costra en el borde de los párpados.
Desordenes cardiovasculares	Comunes: Disminución del ritmo cardiaco
Desordenes vasculares	Poco comunes : disminución de la presión sanguínea
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco comunes: tos Raros: dolor orofaríngeo, rinorrea.
Desordenes renales y urinarios	Poco comunes: Sangre presente en orina
Desordenes Generales y condiciones del sitio de administración	Poco comunes: Malestar

Lista tabulada de reacciones adversas-vigilancia postcomercialización
Reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia postcomercialización incluyen lo siguiente. Las frecuencias no se pueden calcular a partir de los datos disponibles.

Clasificación del Sistema Orgánico	Reacciones adversas Término Preferido MedDRA (v. 18.0)
Desordenes del sistema inmune	Shock anafiláctico, Hipersensibilidad
Desordenes cardiacos	Palpitaciones
Desordenes del oído y del laberinto	Tinnitus
Desordenes psiquiátricos	Depresión
Desordenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza, parestesia
Desordenes del ojo	Alergia ocular, Edema de la palpebral, deficiencia visual, conjuntivitis
Desordenes vasculares	Aumento de la presión sanguínea
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma, disnea, epistaxis

Desórdenes gastrointestinales	Dolor abdominal superior, diarrea, sequedad de la boca, náuseas
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, eritema, rash, prurito
Desórdenes s del tejido musculoesquelético y conectivo	Mialgia
Desórdenes generales y condiciones del lugar de administración	Dolor torácico, fatiga

Sobredosis:

- En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis por betabloqueadores pueden incluir bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.
- Debido a la brinzolamida, se pueden presentar desequilibrio electrolítico, desarrollo de estado ácido y posibles efectos en el sistema nervioso. Se deben controlar los niveles de electrolitos en suero (particularmente potasio) y los niveles de pH en sangre.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.9.9., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Interacciones.
- Reacciones adversas.
- Sobredosis.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- **Azarga* Suspensión Oftálmica** contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, aunque se administra en forma tópica, se absorbe sistémicamente. Se han informado alteraciones del equilibrio ácido-base con los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Debe considerarse la posibilidad de que se produzcan interacciones en pacientes que reciben Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril.
- Existe la posibilidad de que se presente un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral y gotas oftálmicas que contienen brinzolamida. No se recomienda la administración concomitante de las gotas para los ojos que contienen brinzolamida con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

- Se ha informado una potenciación del betabloqueo sistémico (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.
- Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que provoquen hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra un betabloqueador oftálmico en forma concomitante con bloqueadores orales del canal de calcio, agentes beta-bloqueantes adrenérgicos, antiaritmicos (incluida la amiodarona), glucosidos digitalicos, parasimpaticomimeticos.
- La midriasis resultante del uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos y adrenalina (epinefrina) han sido reportadas ocasionalmente.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas-Estudios Clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron reportado durante los ensayos clínicos con AZARGA* Suspensión Oftálmica Estéril y se clasificadas según la siguiente convención: 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 ($< 1 / 10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones Adversas Término Preferido MeDRA (v. 18.0)
Desordenes de la sangre y sistema linfático	Poco común: Disminución en el conteo de glóbulos blancos.
Desordenes psiquiátricos	Raros : insomnio
Desordenes del sistema nervioso	Comunes : disgeusia
Desordenes oculares	Comunes: queratitis punctata, visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular Poco Comunes: Queratitis, ojo seco, tinción corneal con colorante vital, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, secreción ocular, hiperemia, hiperemia conjuntival. Raros: erosión corneal, "flare" (turbidez)de la cámara anterior,

	fotofobia, aumento del lagrimeo, hiperemia escleral, eritema palpebral, costra en el borde de los párpados.
Desordenes cardiovasculares	Comunes: Disminución del ritmo cardiaco
Desordenes vasculares	Poco comunes : disminución de la presión sanguínea
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco comunes: tos Raros: dolor orofaríngeo, rinorrea.
Desordenes renales y urinarios	Poco comunes: Sangre presente en orina
Desordenes Generales y condiciones del sitio de administración	Poco comunes: Malestar

Lista tabulada de reacciones adversas-vigilancia postcomercialización
Reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia postcomercialización incluyen lo siguiente. Las frecuencias no se pueden calcular a partir de los datos disponibles.

Clasificación del Sistema Orgánico	Reacciones adversas Término Preferido MedDRA (v. 18.0)
Desordenes del sistema inmune	Shock anafiláctico, Hipersensibilidad
Desordenes cardiacos	Palpitaciones
Desordenes del oído y del laberinto	Tinnitus
Desordenes psiquiátricos	Depresión
Desordenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza, parestesia
Desordenes del ojo	Alergia ocular, Edema de la palpebral, deficiencia visual, conjuntivitis
Desordenes vasculares	Aumento de la presión sanguínea
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Asma, disnea, epistaxis

Desordenes gastrointestinales	Dolor abdominal superior, diarrea, sequedad de la boca, náuseas
Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, eritema, rash, prurito
Desordenes s del tejido musculoesquelético y conectivo	Mialgia
Desordenes generales y condiciones del lugar de administración	Dolor torácico, fatiga

Sobredosis:

- En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis por betabloqueadores pueden incluir bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.
- Debido a la brinzolamida, se pueden presentar desequilibrio electrolítico, desarrollo de estado acidótico y posibles efectos en el sistema nervioso. Se deben controlar los niveles de electrolitos en suero (particularmente potasio) y los niveles de pH en sangre.

3.12.21. SYSTANE® GOTAS LUBRICANTES OCULARES

Expediente : 19937957
 Radicado : 17004430
 Fecha : 17/01/2017
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 4mg de Polietilenglicol 400 NF + 3mg de Propilenglicol USP

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Lagrimas artificiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicitar la aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.3.6., ya que se omitió la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Reacciones adversas.

- Modificación de interacciones.
- Modificación en método de administración
- Modificación de sobredosis.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Gotas Lubricantes Oculares. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Nuevo método de administración:

Método de administración

- Exclusivo para uso ocular
- No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.
- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.
- Agitar bien antes de usar
- Puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilar gotas antes de la inserción de los lentes y tras la remoción de estos. Administrar las gotas en el ojo y parpadear.
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie. Coloque la tapa después de usar.

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.3.6., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Modificación en método de administración**
- **Modificación de sobredosis.**

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Gotas Lubricantes Oculares. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Nuevo método de administración:

Método de administración

- **Exclusivo para uso ocular**
- **No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.**
- **Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.**
- **Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.**
- **Agitar bien antes de usar**
- **Puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilar gotas antes de la inserción de los lentes y tras la remoción de estos. Administrar las gotas en el ojo y parpadear.**

- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie. Coloque la tapa después de usar.

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

3.12.22. SYSTANE ULTRA® UNIDOSIS

Expediente : 20047090
 Radicado : 17004432
 Fecha : 17/01/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada 0.7 mL contiene 2.8 mg de polietilenglicol 400 + 2.1 mg de propilenglicol.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Lagrimas artificiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Precauciones y advertencias: para uso externo únicamente, no usar si el producto ha cambiado de color o se ha vuelto turbio, si es sensible a cualquiera de los componentes. Cuando se usa este producto se deberán tener en cuenta las siguientes precauciones: no tocar ninguna superficie con la punta del gotero a fin de evitar contaminar el producto. Volver a tapar el producto después de cada uso.

Descontinuar el uso del producto y consultar de inmediato con un médico si: se experimenta dolor ocular, se experimentan cambios en la visión, el cuadro de enrojecimiento o irritación ocular empeora o persiste o dura más de 72 horas.

En caso de ingestión accidental procurar la asistencia médica inmediata o concurrir directamente al centro de intoxicaciones más cercana. No usar si el precinto de seguridad se encuentra dañado o ausente.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita la aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.3.5., ya que se omitió la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Modificación en método de administración
- Modificación de sobredosis.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Ultra Unidosis. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

Nuevo método de administración:

- Exclusivo para uso ocular
- No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.
- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.
- Puede ser usado según la necesidad a lo largo del día.
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del frasco ampolla con ninguna superficie. No reusar.
- Una vez abierto, desechar.

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.3.5., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Modificación en método de administración**
- **Modificación de sobredosis.**

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Ultra Unidosis. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

Nuevo método de administración:

- **Exclusivo para uso ocular**
- **No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.**
- **Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.**
- **Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.**
- **Puede ser usado según la necesidad a lo largo del día.**
- **Para evitar contaminación, no tocar la punta del frasco ampolla con ninguna superficie. No reusar.**
- **Una vez abierto, desechar.**

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

3.12.23. SYSTANE ULTRA® SOLUCION OFTÁLMICA

Expediente : 20007664

Radicado : 17004434
 Fecha : 17/01/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 4mg de Polietilenglicol + 3mg de Propilenglicol

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Lagrimas artificiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicitar la aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.3.4., ya que se omitió la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Modificación en método de administración
- Modificación de sobredosis.

Nuevas reacciones adversas:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Nuevas interacciones:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Ultra Solución Oftálmica. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

- Exclusivo para uso ocular
- No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.
- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.

- Puede ser usado según la necesidad a lo largo del día.
- Instilar una gota en el ojo y parpadear
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie. Coloque la tapa después de usar.

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.3.4., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Modificación en método de administración**
- **Modificación de sobredosis.**

Nuevas reacciones adversas:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Nuevas interacciones:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Ultra Solución Oftálmica. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

- **Exclusivo para uso ocular**
- **No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.**
- **Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.**

- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.
- Puede ser usado según la necesidad a lo largo del día.
- Instilar una gota en el ojo y parpadear
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie. Coloque la tapa después de usar.

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

3.12.24. SYSTANE® GEL OFTALMICO EN GOTAS

Expediente : 20044627
 Radicado : 17004422
 Fecha : 17/01/2017
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición:

Cada 100g de gel contiene 0.4g de Polietilenglicol + 0.3g de Propilenglicol

Forma farmacéutica: Gel estéril intraocular

Indicaciones: Alivio temporario para el ardor e irritación causada por el ojo seco.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Precauciones y advertencias: evitar su uso si el producto cambia de color o se pone turbio, si es sensible a sus componentes. Cuando utilice el producto no tocar la superficie con la punta del contenedor para evitar la contaminación y luego tapar después de cada uso. Suspenda el uso y consulte al médico: si siente dolor ocular, experimenta cambios en la visión, el enrojecimiento o la irritación, persiste o dura más de 72 horas. Manténgase fuera del alcance de los niños. En caso de ingesta, acudir a un médico o comunicarse con un centro de toxicología de inmediato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita la aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.3.3., ya que se omitió la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.

- Modificación en método de administración
- Modificación de sobredosis.

NOTA: Adicionalmente solicita la corrección de las indicaciones aprobadas de forma que se retire la frase “la presente solicitud no hace referencia a una ampliación de las indicaciones, sino a una armonización (cambio en forma y no de fondo) de las mismas” debido a que esta solo fue incluida en el formato por motivos aclaratorios de la solicitud, pero no hace parte de la información del producto.

Nuevas indicaciones:

Systane® Gel Oftálmico en Gotas es una terapia para el ojo seco indicada para el alivio temporal de síntomas oculares debidos a la sequedad de los ojos, tales como incomodidad, ardor e irritación.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Gel Oftálmico en Gotas. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Nuevo método de administración:

- Exclusivo para uso ocular
- No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.
- Agitar bien antes de usar
- Instilar 1 o 2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.
- Puede ser usado según la necesidad a lo largo del día.
- Puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilarse previo a la inserción de los lentes de contacto y tras la remoción de los lentes de contacto. Administrar las gotas en el ojo y parpadear.
- Administrar las gotas en los ojos y parpadear.
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie. Coloque la tapa después de usar.

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos Y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 24 Primera Parte de 2016, numeral 3.3.3., en el sentido de indicar que la información que se recomienda aprobar es la siguientes y no como se encuentra en el Acta mencionada:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Grupo Etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Modificación en método de administración**
- **Modificación de sobredosis.**
- **Inserto TDOC-0052197 Versión 2.0, Effective Date 2 May 2016**
- **Información para prescribir TDOC-0052197 Versión 2.0, Effective Date 2 May 2016**

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones:

Systane® Gel Oftálmico en Gotas es una terapia para el ojo seco indicada para el alivio temporal de síntomas oculares debidos a la sequedad de los ojos, tales como incomodidad, ardor e irritación.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

- Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane® Gel Oftálmico en Gotas y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados respecto al impacto de Systane® Gel Oftálmico en Gotas sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes.

Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane® Gel Oftálmico en Gotas en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane® Gel Oftálmico en Gotas sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no

tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabuladas de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de Systane Gel Oftálmico en Gotas. La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

Clasificación de órgano o sistema	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v18.1)]
Desordenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Nuevo método de administración:

- Exclusivo para uso ocular
- No usar si la solución cambia de color o se vuelve turbia.
- Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.
- Si se está utilizando más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos se deben administrar de último.
- Agitar bien antes de usar
- Instilar 1 o 2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.
- Puede ser usado según la necesidad a lo largo del día.
- Puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilarse previo a la inserción de los lentes de contacto y tras la remoción de los lentes de contacto. Administrar las gotas en el ojo y parpadear.
- Administrar las gotas en los ojos y parpadear.
- Para evitar contaminación, no tocar la punta del gotero con ninguna superficie. Coloque la tapa después de usar.

Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de una ingesta accidental del contenido de un frasco.

3.12.25. MAXITROL® UNGÜENTO OFTÁLMICO ESTÉRIL

Expediente : 30617
Radicado : 17003105
Fecha : 12/01/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A
Composición:

Cada gramo de ungüento oftálmico contiene:
1mg de Dexametasona Micronizada
6000UI de Polimixina B Sulfato.
3500 UI de Neomicina Sulfato

Forma farmacéutica: Ungüento Oftálmico

Indicaciones: Afecciones oculares producidas por gérmenes sensibles a la polimixina y neomicina.

Contraindicaciones: Tuberculosis ocular. Hipersensibilidad a los componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2016 en el sentido de corregir la versión del inserto, tal y como se solicitó mediante Alcance No. 2016074137, con el fin de continuar con el proceso del producto de la referencia, tal y como se indica a continuación,

De: Inserto TDOC-0051104 versión 1.0, Effective Date: 25 Jan 16.

A: Inserto TDOC-051659 versión 1.0, Effective Date: 30 Jan 16.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2016 en el sentido de indicar que la versión del inserto corresponde a Inserto TDOC-051659 versión 1.0, Effective Date: 30 Jan 16 y no como aparece en el acta de la referencia.

**3.12.26. ZEMIMET®50/1000 TABLETAS
ZEMIMET®50/500 TABLETAS**

Expediente : 20107149
Radicado : 2016036665

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.4.2., en el sentido de indicar que la norma farmacológica del producto de la referencia es: 8.2.3.0.N.20.

3.12.27. ACETAMINOFEN

Radicado : 16128513
Fecha : 30/11/2016
Interesado : Laboratorios Coaspharma

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar cuál es la posología y grupo etario para Acetaminofén o paracetamol solución oral (Jarabe, gotas).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos informa al interesado que la posología debe ser de acuerdo al Acta No. 03 de 2014 numeral 3.6.1., y Acta No. 21 de 2015 numeral 3.12.2.

3.12.28. 17001965/2016043208

Protocolo : M14-465“Estudio de Fase 3, Aleatorizado, Doble Ciego para Comparar ABT 494 con Placebo y con Adalimumab en Sujetos con Artritis Reumatoide Activa Moderada a Severa que están en Tratamiento Estable de Base con Metotrexate (MTX) y que tienen una Respuesta Inadecuada al MTX (MTX-IR)”

Fecha : 10/01/2017
Interesado : Abbvie S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2016 numeral 3.15.2., en el sentido de describir y autorizar la importación del dispositivo con las cantidades descritas a continuación con el fin de que estos puedan ser importados sin contratiempo alguno.

Equipos biomédicos	Estado del equipo		Clasificación del riesgo				Serial	Modelo / marca	Cantidad
	N	U	R	I	IIa	IIb			
Tableta diario e-Pro	X						Aun no tenemos los seriales disponibles ya que las tabletas son nuevas	Hewlett Packard Elite Pad 1000 G2	8 (1 por centro y 2 adicionales en caso de daño) Se adjuntan imágenes e instrucciones del diario

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2016, numeral 3.15.2., en el sentido de considerar adecuadas las cantidades de Dispositivos que se relacionan a continuación para los asuntos relacionados con el protocolo de la referencia:

Equipos biomédicos	Estado del equipo		Clasificación del riesgo				Serial	Modelo / marca	Cantidad
	N	U	R	I	IIa	IIb			
Tableta diario e-Pro	X						Aun no tenemos los seriales disponibles ya que las tabletas son nuevas	Hewlett Packard Elite Pad 1000 G2	8 (1 por centro y 2 adicionales en caso de daño) Se adjuntan imágenes e instrucciones del diario

3.13. INSERTO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS / BIOTECNOLÓGICOS

3.13.1 HUMALOG 100 U. I. / mL

Expediente : 224030
Radicado : 2016131028
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 3.5mg de insulina lispro 100 unidades (origen DNA recombinante producido por e. coli)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. También está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está indicada para su administración antes de las comidas.

Contraindicaciones: Episodios de hipoglucemia, pacientes con hipersensibilidad a la insulina lispro o cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación. Advertencias especiales: cualquier cambio de insulina deberá ser efectuado con cuidado y sólo bajo supervisión médica. Los cambios en la concentración, tipo, especie o método de fabricación pueden derivar en la necesidad de un cambio de dosis. Las dosis no son intercambiables unidad por unidad con las insulinas convencionales. Precauciones: este medicamento debe ser usado durante el embarazo y lactancia sólo si es estrictamente necesario. Úsese con precaución en pacientes pediátricos y adolescentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aportación del inserto versión CDS19NOV10v3.0 (23Dec14), para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia, es la siguiente:

Indicaciones:

Insulina Lispro esta indicada para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa, también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está indicado para su administración antes de las comidas.

Contraindicaciones:

Episodios de hipoglucemia, pacientes con hipersensibilidad a la insulina lispro o cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

Advertencias y Precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

El preparado de acción más corta de Humalog, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como p. ej. los betabloqueantes.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de gluconeogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Úsese con precaución en pacientes pediátricos y adolescentes. Humalog sólo se debe utilizar en niños en lugar de insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina pueda resultar beneficiosa; por ejemplo, los tiempos de inyección en relación con las comidas.

Combinación de Humalog con pioglitazona: Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulín dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedarse embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de Humalog deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Humalog actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina regular. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona.

Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de Humalog en una bomba de perfusión de insulina: Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado CE. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión puede provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Vía de Administración:

Vía subcutánea.

Interacciones:

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como los anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol o terbutalina). Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ciertos inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (captopril,

enalapril), bloqueadores del receptor de angiotensina II, betabloqueadores, octreotida o alcohol.

El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog.

Efectos Adversos:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

Es frecuente (1/100 a < 1/10) la aparición de alergia local en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección. La alergia sistémica, que es rara (1/10.000 a < 1/1.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000 a < 1/100).

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control glucémico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado, debe ajustar la vía de administración a la aprobada en el Registro Sanitario, en el sentido de retirar la información de Posología correspondiente a la vía intravenosa, ya que el producto de la referencia, solo se encuentra aprobado para la vía subcutánea.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.13.2 NESINA MET 12.5 mg/500 mg

Expediente : 20055933

Radicado : 2016069736 / 2016158848
Fecha : 09/11/2016
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12.5 mg de Alogliptina Base + 500mg Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- como tratamiento complementario para el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo II cuando la dieta y ejercicio no suministran un control Glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos Principios activos a concentraciones determinadas que correspondan Con la asociación.
- como parte de la terapia triple con sulfonilureas o tiazolidinas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus Componentes. Pacientes con insuficiencia renal (niveles séricos de Creatinina =1.5 mg / dl en hombre, =1.4 mg / dl en mujeres o con una Depuración de creatinina anormal. Acidosis metabólica aguda o crónica, Incluyendo cetoacidosis diabética.

Precauciones y advertencias: nesina met no se debe de utilizar en Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el Tratamiento de cetoacidosis diabética.

Se debe monitorear antes y después de iniciada la terapia con nesina met la función renal. Nesina met debe ser descontinuada antes y por 48 horas después de usar materiales de contraste yodados. No se tienen Resultados de estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas y Lactando.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012479 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.3.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del inserto versión CCDS 2.0 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CCDS 2.0 para el producto de la referencia.

3.13.4 PERIOLIMEL N4 E

Expediente : 20033290
 Radicado : 2016033712 / 2016154734
 Fecha : 01/11/2016
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 mL contiene:

Aceite de oliva refinado + Aceite de soja refinado 3 g, L-Alanina 0.3660g, L-Arginina 0.2480g, Acido Aspártico 0.0730g, Acido Glutámico 0.1260g, Glicina 0.1760g, L-Histidina 0.1510g, L-Isoleucina 0.1260g, L-leucina 0.1760g, Lisina 0.1990g (como acetato de lisina 0.2810g), L-metionina 0.1260g, L-fenilalanina 0.1760g, L-prolina 0.1510g, L-serina 0.100g, L-treonina 0.1260g, L-triptofano 0.0420g, L-tirosina 0.0060g, L-valina 0.1620g, Acetato de sodio trihidratado 0.1160g, Cloruro de potasio 0.1190g, Cloruro de magnesio hexahidratado 0.0450g Glicerofosfato de sodio monohidratado 0.1910g, Glucosa anhidra 7.500g (como glucosa monohidrato 8.250g) Cloruro de calcio dihidratado 0.0300g

Forma farmacéutica: Emulsión Inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral para adultos y niños de más de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática grave.
- Anomalías congénitas del metabolismo de aminoácidos.
- Trastornos graves en la coagulación de la sangre.
- Hiperlipidemia grave.
- Hiperglicemia, donde se requieren más de 6 unidades de insulina/h.
- Alto contenido en sangre de alguno de los electrolitos contenidos en el producto.
- Edema pulmonar agudo, hiperhidratación, falla cardíaca, y deshidratación hipotónica.
- Condiciones inestables tales como las siguientes enfermedades severas o graves: diabetes mellitus no tratable o tratada, shock debido a falla cardíaca inesperada, ataque cardíaco, acidosis metabólica severa, septicemia y coma.

Precauciones y advertencias:

- La infusión debe detenerse inmediatamente si se presenta cualquier signo o síntoma anormal de una reacción alérgica como sudoración, fiebre, temblor, cefalea, salpullido o dificultad para respirar.

- este producto contiene aceite de soya, el cual puede raramente causar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre los cacahuets y la soya.
- si el paciente presenta una desnutrición severa de manera que requiera recibir nutrición parenteral, el doctor debe iniciar el tratamiento lentamente. Además, el doctor debe monitorear periódicamente al paciente para prevenir cambios súbitos en los niveles de fluidos, vitaminas y minerales del paciente.
- el balance de agua y sales corporales y desórdenes metabólicos serán corregidos antes de iniciar la infusión intravenosa de periolimel® n4e. El doctor monitoreará la condición del paciente mientras este recibe el producto y podrá cambiar la dosis o prescribir nutrientes adicionales tales como vitaminas, electrolitos y elementos trazadores si el paciente lo requiere.
- se debe tener cuidado en la administración de periolimel® n4e a pacientes con enfermedades renales o hepáticas, problemas de la coagulación de sangre, aumento de la osmolaridad, insuficiencia adrenal, falla cardíaca o disfunción pulmonar.
- para verificar la efectividad y la seguridad de la administración durante el tratamiento, el doctor deberá realizar exámenes médicos durante el mismo. Si el producto es administrado durante varias semanas, se deben realizar regularmente chequeos sanguíneos.
- si el paciente es un niño, se debe tener especial cuidado con la dosis correcta a administrar debido a la mayor sensibilidad de los niños al riesgo de contraer infecciones. Siempre se requiere de suplemento de vitaminas y elementos trazas.
- no se deben adicionar componentes al producto sin previa verificación de la compatibilidad del mismo.
- en caso de embarazo o estar en periodo de lactancia, consulte con el doctor antes de tomar cualquier medicamento. Periolimel® n4e puede ser administrado durante el embarazo y la lactancia en caso de ser necesario. Si se está embarazada o si está en planes o si está lactando, el médico debe determinar si el tratamiento continúa o no.

Antes de usar el producto verificar:

- antes de abrir el sobre bolsa o empaque secundario verifique la presencia y el color del indicador de oxígeno.
- Comparar el color del indicador con el de referencia mostrado en la etiqueta del indicador. No usar el producto si el color del indicador no corresponde con el color de referencia impreso en la etiqueta.
- verificar la integridad del empaque, los sellos y la apariencia de la emulsión antes de su uso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009189 emitida en el Acta No. 13 de

2016, numeral 3.13.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CCDS 2015-0000235-N
- Información para prescribir versión CCDS 2015-0000235-N

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2016, numeral 3.13.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CCDS 2015-0000235-N y la información para prescribir versión CCDS 2015-0000235-N para el producto de la referencia allegados mediante radicado 2016154734.

3.13.5 TAMIFLU® CÁPSULAS de 45 mg

Expediente : 20006451
 Radicado : 2016027737 / 2016162463
 Fecha : 16/11/2016
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene Oseltamivir 45 mg (en forma de fosfato de oseltamivir)

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos.
- Uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos (edad = 1 año a 12 años)
- Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencia no es útil para el tratamiento de la gripa común.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora respuesta al Auto No. 2016027737 emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.3.7 y conforme a los solicitado en el Acta No. 06 de 2015, numeral

3.6.5., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CDS 13.0 de Marzo de 2014.
- Información para prescribir versión CDS 13.0 de Marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido Acta No. 12 de 2016, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CDS 13.0 de Marzo de 2014 y la información para prescribir versión CDS 13.0 de Marzo de 2014 para el producto de la referencia.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajustó al concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.6.5., la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

3.13.6 TAMIFLU® CÁPSULAS de 30 mg

Expediente : 20006450
 Radicado : 2016027736 / 2016162460
 Fecha : 16/11/2016
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene Oseltamivir 30 mg (en forma de fosfato de oseltamivir)

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos.
- Uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos (edad = 1 año a 12 años)
- Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencia no es útil para el tratamiento de la gripa común.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora respuesta al Auto No. 2016008562 emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.3.7 y conforme a lo solicitado en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.6.5., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CDS 13.0 de Marzo de 2014.
- Información para prescribir versión CDS 13.0 de Marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido Acta No. 12 de 2016, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CDS 13.0 de Marzo de 2014 y la información para prescribir versión CDS 13.0 de Marzo de 2014 para el producto de la referencia.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajustó al concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.6.5., la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

3.13.7 TAMIFLU® CÁPSULAS de 75 mg

Expediente : 20006450
 Radicado : 2016027734 / 2016163444
 Fecha : 17/11/2016
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada cápsula contiene Oseltamivir 75 mg (en forma de fosfato de oseltamivir)

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por el virus de la influenza tipo A y B, en niños mayores de un año y en adultos.
- Uso en la profilaxis estacional de la influenza en pacientes inmunodeprimidos adultos y pediátricos (edad = 1 año a 12 años)
- Tratamiento de la influenza en niños a partir de 6 meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o algún otro de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencia no es útil para el tratamiento de la gripa común.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora respuesta al Auto No. 2016008560 emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.3.7 y conforme a lo solicitado en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.6.5., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CDS 13.0 de Marzo de 2014.
- Información para prescribir versión CDS 13.0 de Marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido Acta No. 12 de 2016, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CDS 13.0 de Marzo de 2014 y la información para prescribir versión CDS 13.0 de Marzo de 2014 para el producto de la referencia.

Adicionalmente, dado que el interesado se ajustó al concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.6.5., la Sala da por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

3.13.8. ANGELIQ®

Expediente : 19946953
Radicado : 2015158958 / 2016151815
Fecha : 26/10/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta 2mg de Drospirenona Micro 15 + 1mg de Estradiol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada continua.

Contraindicaciones: Conocimiento o sospecha de cáncer de mama. Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009154 emitido mediante Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 11 / 16 de octubre de 2015
- Información para Prescribir versión 11 / 14 de julio de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.16., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 11 / 16 de julio de 2015 y la información para Prescribir versión 11 / 14 de julio de 2015 para el producto de la referencia.

3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.14.1 PROFENID® JARABE

Expediente : 19904774
 Radicado : 2016013113 / 2016166777
 Fecha : 22/11/2016
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de Jarabe contiene 100mg Ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Alivio sintomático de la fiebre y/o dolor en niños entre los seis meses y los once años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.-insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/ min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009572, emitido mediante Acta No. 09 de 2016, numeral 3.14.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información prescriptiva profenid®, jarabe Ketoprofeno según CCDS V6 LRC 05 Noviembre 2015.Revisión Enero 2.016
- Nuevas contraindicaciones

-Nuevas contraindicaciones:

Ketoprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINEs o a sus excipientes, tales como ataques de asma u otro tipo de reacciones alérgicas. En estos pacientes se han reportado reacciones anafilácticas severas, raramente fatales.

Ketoprofeno también está contraindicado en los siguientes casos:

- Falla cardíaca severa.
- Úlcera péptica/hemorrágica activa o antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, relacionados a terapias previas con AINEs.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min).
- Niños menores de 6 meses.
- Tercer trimestre de embarazo.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en Acta No. 09 de 2016, numeral 3.14.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Información prescriptiva Profenid®, Jarabe Ketoprofeno según CCDS V6 LRC 05 Noviembre 2015.Revisión Enero 2.016, para el producto de la referencia.

-Nuevas contraindicaciones:

Ketoprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al ketoprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINEs o a sus excipientes, tales como ataques de asma u otro tipo de reacciones alérgicas. En estos pacientes se han reportado reacciones anafilácticas severas, raramente fatales.

Ketoprofeno también está contraindicado en los siguientes casos:

- **Falla cardiaca severa.**
- **Úlcera péptica/hemorrágica activa o antecedentes de enfermedad ácido péptica.**
- **Antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, relacionados a terapias previas con AINEs.**
- **Insuficiencia hepática severa.**
- **Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min).**
- **Niños menores de 6 meses.**
- **Tercer trimestre de embarazo.**
- **Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).**

3.14.2 BI-PROFENID® COMPRIMIDOS 150 mg

Expediente : 19962938
 Radicado : 2016013089 / 2016163724
 Fecha : 17/11/2016
 Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:
 Cada Comprimido de Liberación prolongada contiene 150 mg de Ketoprofeno.

Forma farmacéutica:
 Comprimido de Liberación prolongada

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico.

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.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016008561 emitido mediante Acta No. 09 de 2016, numeral 3.14.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir versión CCDS V 7 LRC 05 Noviembre 2.015. Revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2016, numeral 3.14.10., ya que no es suficiente la justificación dado que allega un estudio clínico de baja duración y baja casuística que muestra incremento de los efectos adversos sin que mejore notoriamente la eficacia, por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la información para prescribir para el producto de la referencia.

3.14.3 PROFENID® COMPRIMIDOS 100 mg

Expediente : 19918722
 Radicado : 2016013080 / 2016163720
 Fecha : 17/11/2016
 Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada Tableta con cubierta entérica contiene 100mg de Ketoprofeno.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico.

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.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016008566 emitido mediante Acta No. 09 de 2016, numeral 3.14.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir versión CCDS V 7 LRC 05 Noviembre 2.015. Revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2016, numeral 3.14.10., ya que no es suficiente la justificación dado que allega un estudio clínico de baja duración y baja casuística que muestra incremento de los efectos adversos sin que mejore notoriamente la eficacia, por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la información para prescribir para el producto de la referencia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.7. al 3.14., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 27 de Enero de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora



**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora