

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 27

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

01, 02 Y 03 DE DICIEMBRE DE 2014

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO**
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO**
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN**
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN**
 - 3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

Acta No. 27 de 2014

Página 1 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1.1. OLYSIO®

Expediente : 20085307
Radicado : 2014149808
Fecha : 28/04/2014
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Janssen Cilag S.P.A.

Composición: Cada cápsula contiene sal sódica de simeprevir equivalente a 150 mg de simeprevir

Forma farmacéutica: Cápsulas

Acta No. 27 de 2014

Página 2 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y dado que el producto de la referencia fue evaluado y conceptuado mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.1.6., recomienda aprobar el producto, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula contiene sal sódica de simeprevir equivalente a 150 mg de simeprevir.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Simeprevir está indicado para el tratamiento de hepatitis crónica C (CHC) infección genotipo 1 o genotipo 4, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) con o sin co-infección por el virus 1 de la inmunodeficiencia humana (HIV 1) quienes son pacientes sin tratamiento previo o que han fracasado en terapia de Interferón previa (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina.

Contraindicaciones: Las contraindicaciones a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con Simeprevir.

Precauciones:

Las concentraciones de RNA de HCV se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. Se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para RNA de HCV para el monitoreo de las concentraciones de RNA de HCV durante el tratamiento.

Consultar en una información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el tratamiento y pos tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

La seguridad y eficacia de Simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con Simeprevir u otros antivirales de acción directa contra HCV.

Los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de Simeprevir en pacientes con genotipos HCV 2, 3, 5 o 6. La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV, no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

Un riesgo al recién nacido/lactante que no se puede excluir. Se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende/abstiene de la terapia con Simeprevir, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Advertencias:

Usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con Olysio®. Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con Olysio®. Simeprevir NO se debe administrar como monoterapia. Simeprevir debe ser prescrita en combinación tanto con peginterferón alfa y ribavirina. La información para prescribir para peginterferón alfa y ribavirina debe por lo tanto ser consultada antes de iniciar la terapia con Simeprevir.

Las Advertencias y Precauciones relacionadas a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con Simeprevir. Las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con compañeras en edad fértil deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento con Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y después de completar el tratamiento por una duración que esté especificada en la información para prescribir para ribavirina. La co-administración de Simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de Simeprevir, respectivamente.

Reacciones adversas: Simeprevir debe ser administrado con peginterferón alfa y ribavirina. Consultar la información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina respecto a sus reacciones adversas respectivas.

La Tabla 3 enlista las reacciones adversas de gravedad al menos moderada ($\geq$ Grado 2) reportadas en pacientes durante las 12 semanas de tratamiento con Simeprevir de 150 mg una vez al día o el placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los 3 estudios de Fase 3 combinados (Estudios C208, C216 y HPC3007). Las reacciones adversas se enlistan por clase de órgano o sistema (SOC) y frecuencia. No se identificaron reacciones adversas adicionales en los otros estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones Adversas de Gravedad al Menos Moderada (Grados 2 a 4¹) Reportadas en Pacientes Adultos con Infección por HCV Genotipo 1 (Estudios de Fase 3 Acumulados C208, C216 y HPC3007; Primeras 12 Semanas de Tratamiento; Análisis en Población con Intención de Tratar)

Clase de Órgano o Sistema, Término Agrupado	SIMEPREVIR + Peginterferón alfa + Ribavirina N=781 n (%)	Placebo + Peginterferón alfa + Ribavirina N=397 n (%)
Trastornos Gastrointestinales		
Estreñimiento ²	2 (0.3%)	2 (0.5%)
Trastornos hepatobiliares		
Bilirrubina elevada en sangre ³	42 (5.4%)	9 (2.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁴	59 (7.6%)	15 (3.8%)
Prurito ⁵	24 (3.1%)	3 (0.8%)
Reacción de fotosensibilidad ⁶	6 (0.8%)	0 (0.0%)

¹ De acuerdo con la escala de graduación de toxicidad de la OMS.
² Término agrupado 'estreñimiento' incluyó el término preferente estreñimiento.
³ Término agrupado 'bilirrubina elevada en sangre' incluyó los términos preferentes bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina elevada en sangre, bilirrubina no conjugada elevada en sangre e hiperbilirrubinemia.
⁴ El término agrupado 'erupción' incluyó los términos preferentes ampolla, erupción medicamentosa, eritema, eritema del párpado, erupción exfoliativa, eritema generalizado, mácula, eritema palmar, pápula, pitiriasis rosea, erupción polimorfa por la luz solar, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema escrotal, exfoliación de la piel, irritación de la piel, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica, erupción umbilical y erupción vasculítica.
⁵ Término agrupado 'prurito' incluyó los términos preferentes prurito en el párpado, prurigo, prurito y prurito generalizado.
⁶ Término agrupado 'reacción de fotosensibilidad' incluyó los términos preferentes fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis solar y quemadura solar.

Interacciones: La co-administración de Simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de Simeprevir, respectivamente.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (≥ 18 años): La dosis recomendada de Simeprevir es de 150 mg una vez al día por 12 semanas, tomada con alimento. En todos los pacientes, el tratamiento con Simeprevir se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse por 12 semanas. Se deben evaluar las concentraciones de RNA del Virus de la Hepatitis C (HCV) a la semana 4 del tratamiento para determinar la duración del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

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

3.1.1.2. STALORAL®

Expediente : 20076087
Radicado : 2014046527/2014129551
Fecha : 2014/10/07
Interesado : Biotoscana Farma S.A
Fabricante : Stallergenes S.A.

Composición:

Nuestros extractos alergénicos son los siguientes:

- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50%:
Dermatophagoides pteronyssinus / *Dermatophagoides farinae*
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33%:
Dermatophagoides pteronyssinus / *Dermatophagoides farinae* / *Blomia tropicalis*
- Staloral® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100%:
Dactylis glomerata / *Lolium perenne* / *Anthoxanthum odoratum* / *Poa pratensis* / *Phleum pratense*

El producto contiene 2 viales:

- Vial con 10 mL de extracto alergénico 10 IR/mL
- Vial con 10 mL de extracto alergénico 300 IR/mL

La solución es envasada en viales de vidrio tipo I con bomba dosificadora. Cada vial contiene 10 mL de solución de extracto alérgico 10 - 300 IR/mL (donde el índice de reactividad (IR) es la unidad biológica de cuantificación usada por Stallergènes). Así, la composición de nuestros tratamientos según los extractos alérgicos se dividen en dos grupos:

Composicion del tratamiento de inicio	1. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alérgico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i>10 - 300 IR*/ml
	2. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alérgico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i> / <i>Blomia Tropicalis</i>10 - 300 IR*/ml
	3. Staloral ® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alérgico <i>Dactylis Glomerata</i> / <i>Lolium perenne</i> / <i>Anthoxanthum odoratum</i> / <i>Poa pratensis</i> / <i>Phleum pretense</i>.....10 - 300 IR*/ml
Composicion del tratamiento de mantenimiento	1. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50%:En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alérgico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i>300 IR*/ml
Composicion del tratamiento de mantenimiento	2. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alérgico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i> / <i>Blomia Tropicalis</i>....300 IR*/ml
	3. Staloral ® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alérgico <i>Dactylis Glomerata</i> / <i>Lolium perenne</i> / <i>Anthoxanthum odoratum</i> / <i>Poa pratensis</i> / <i>Phleum pretense</i> 300 IR*/ml..... csp. 1mL.

* IR (Índice de Reactividad): El IR ha sido definido como la una unidad para medir la alergenidad de un extracto alérgico. El extracto alérgico contiene 100 IR / ml cuando, en un prick-test utilizando un Acta No. 27 de 2014

Stallerpoint®, se induce un diámetro pápula de 7 mm en 30 pacientes sensibilizados a este alérgeno, (media geométrica). La reactividad cutánea de estos pacientes se demuestra simultáneamente por un prick-test de piel positiva ya sea a fosfato de codeína 9% o Histamina 10 mg / ml. La unidad IR de Stallergenes no es comparable con las unidades utilizadas por otros fabricantes de alérgenos.

Forma farmacéutica: Solución Sublingual.

Presentaciones comerciales:

El tratamiento se compone de una fase de inicio y un tratamiento de continuación o mantenimiento.

Tratamiento de Inicio.....	10 - 300	IR/ml (Kit conteniendo 2 Viales; Un vial de 10IR y otro de 300IR).
Tratamiento de Mantenimiento.....	300	IR/ml (Kit conteniendo 1 Vial; Un vial de 300IR)

Por lo cual, los kits que tendríamos según los extractos alérgicos son los siguientes:

- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50% (Tratamiento de inicio) 10-300 IR: Es un kit conteniendo 2 viales, uno de concentración 10IR y otro de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50% (Tratamiento de mantenimiento) 300 IR: Es un kit conteniendo 1 vial de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33% (Tratamiento de inicio) 10-300 IR: Es un kit conteniendo 2 viales, uno de concentración 10IR y otro de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33% (Tratamiento de mantenimiento) 300 IR: Es un kit conteniendo 1 vial de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100% (Tratamiento de inicio) 10-300 IR: Es un kit conteniendo 2 viales, uno de concentración 10IR y otro de concentración 300IR.
- Staloral® Vía Sublingual Polen de 5 gramíneas 100% (Tratamiento de Mantenimiento) 300IR: Es un kit conteniendo 1 vial de concentración 300IR.

Indicaciones: Este medicamento está destinado para el tratamiento de alergias de Tipo I (clasificación Gell y Coombs) que involucran principalmente rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis o asma (leve a moderada) de carácter estacional o perenne.

Acta No. 27 de 2014

Página 8 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado para uso en:

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes
- Enfermedades autoinmunes, enfermedades del complejo inmune o enfermedades de inmunodeficiencia
- Enfermedad maligna
- Pacientes con asma no controlada o grave (Flujo espiratorio forzado (FEV)₁ <70% del valor predicho)
- Tratamiento continuo con bloqueadores beta (incluidas las preparaciones oftálmicas tópicas)
- Inflamaciones orales como ulceraciones orales, liquen plano oral o micosis oral.

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento, los síntomas de la alergia se deben estabilizar con una terapia sintomática apropiada si es necesario. El tratamiento debe posponerse en caso de síntomas clínicos significativos de la enfermedad alérgica en el momento de la iniciación del tratamiento.

En caso de aparición de síntomas de mediados por alérgenos, el uso de medicamentos como los corticoides, antihistamínicos H₁ y agonistas β₂ puede ser necesario.

En caso de aparición de los síntomas después de la administración del tratamiento tales como picor intenso en las palmas de las manos y plantas de los pies, urticaria, edema bucal, edema faríngeo que lleva a dificultad para tragar, respirar, o la modificación de voz, un médico debe ser consultado inmediatamente y el tratamiento debe ser interrumpido.

En caso de reacciones alérgicas graves, puede ser necesario el uso de la epinefrina.

En los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de mono amina oxidasa (MAOIs), el riesgo de efectos no deseados de la epinefrina se puede aumentar con posibles consecuencias fatales. Este riesgo tendría que ser considerado antes de la iniciación del tratamiento.

En caso de micosis, aftas, lesiones de la mucosa, pérdida dental o cirugía oral, incluyendo el tratamiento de extracción dental con Staloral debe interrumpirse hasta una curación completa (por lo menos 7 días).

La experiencia clínica en relación con la vacunación simultánea durante el tratamiento Staloral, falta. La vacuna puede administrarse sin suspender Staloral después de una evaluación médica de la condición general del paciente.

Este medicamento contiene 590 mg de cloruro de sodio por vial (en una solución de 10 mL). Hay que tenerlo en cuenta para los pacientes que siguen una dieta baja en sodio estricta, particularmente para los niños.

El paciente debe informar al médico de cualquier enfermedad intercurrente reciente o empeoramiento de la enfermedad alérgica.

Embarazo:

No hay datos clínicos disponibles para el uso de Staloral en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar la iniciación de Staloral durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuarse con una estrecha supervisión.

Lactancia:

No se sabe si Staloral se excreta en la leche materna humana.

No se han realizado estudios en animales para investigar la excreción de Staloral en la leche.

Fertilidad:

En estudios no clínicos ningún estudio de fertilidad se realizó con Staloral. Sin embargo el examen histopatológico de los órganos reproductores masculinos y femeninos en algunos estudios de toxicidad a dosis repetidas con extractos de polen y ácaros contenidos en Staloral no reveló hallazgos adversos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Staloral no tiene influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La inmunoterapia alérgica no se recomienda antes de la edad de 5 años.

Reacciones adversas:

Durante el tratamiento, los pacientes están expuestos a los alérgenos que pueden inducir reacciones las cuales pueden tener lugar inmediatamente después de la administración o en forma retardada.

La tolerancia de una dosis dada en un paciente puede variar con el tiempo dependiendo de la condición del paciente y el medio ambiente.

El pre-tratamiento con agentes anti-alérgicos (por ejemplo antihistamínicos) puede reducir la frecuencia y gravedad de la reacción adversa.

En caso de aparición de una reacción adversa, el régimen de tratamiento debe ser reconsiderado.

Las reacciones adversas se presentan en términos preferidos de MedDRA, y clasificados por el Sistema de clasificación de órganos MedDRA y por frecuencia de acuerdo a la convención a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy raras ($<1/10,000$)

No conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema de clasificación de órganos	de	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Prurito oral, edema bucal, edema de lengua, molestias en la orofaringe, trastornos de las glándulas salivales, náuseas, dolor abdominal, vómito, diarrea.
		No conocida	Hinchazón orofaríngea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.		Poco frecuente	Rinitis, asma.
		No conocida	Edema laríngeo.
Trastornos oculares.		Poco frecuente	conjunctivitis
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo.		Rara	Eczema.
		No conocida	Urticaria.
Trastornos del sistema nervioso		Rara	Dolor de cabeza.
Trastornos del sistema inmunológico		Rara	Enfermedad del suero, como reacción.
		No conocida	Angioedema, shock anafiláctico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Rara	Linfadenopatía.

Acta No. 27 de 2014

Página 11 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Rara	Artralgia, mialgia.
General disorders and administration site conditions	Rara-	Astenia, pirexia.

En cualquier caso, el paciente debe informar a su médico de la ocurrencia de un efecto indeseable mientras recibe Staloral.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. No hay interacciones reportadas en los ensayos clínicos con Staloral.

Vía de administración: Vía sublingual.

Dosificación y grupo etario:

Las ventajas de la institución de la inmunoterapia temprana con alérgenos en la evolución de la enfermedad deben ser consideradas.

La inmunoterapia alérgica no se recomienda antes de la edad de 5 años.

La posología se ajustará para el estado del paciente.

Se recomienda mantener el tratamiento durante todo el año.

La terapia consiste en dos fases:

- Una fase de iniciación, con aumento de la dosis;
- Una fase de mantenimiento con dosis constante.

Fase de iniciación: escalada de dosis.

La dosis se aumenta todos los días hasta que la dosis óptima se alcanza (dosis de mantenimiento).

Se propone como ejemplo el régimen de tratamiento utilizando el sistema de Staloral bomba de 200 µL en lo sucesivo:

Días	Concentración del Vial	Número de accionamientos	Dosis (IR)
D1	10 IR/mL	1	2
D2		2	4
D3	(Tapa Azul)	3	6
D4		4	8
D5		5	10

D6	300 IR/mL	1	60
D7		2	120
D8	(Tapa purpura)	3	180
D9		4	240

Fase de mantenimiento: dosis constante:

Una vez que la fase de iniciación se completa, la dosis de mantenimiento se administra:

- Ya sea diaria: 120 a 240 de IR que corresponde a 2 a 4 actuaciones con el frasco de concentración 300 IR/mL, ó
- 3 veces/semana: 240 IR correspondiente a 4 actuaciones con el frasco de concentración 300 IR/mL.

En general, la administración diaria se asocia a un mejor cumplimiento que la administración 3 veces/semana. Por lo tanto, se recomienda la administración diaria. Los estudios clínicos de Staloral confirmaron que una dosis diaria de 300 de IR es bien tolerada.

- Duración del tratamiento:

La inmunoterapia alérgica se debe continuar durante 3 a 5 años.

El tratamiento debe ser reevaluado en ausencia de una mejora significativa de los síntomas después de 1 año (alergia perenne).

• Interrupción temporal del tratamiento:

Para la interrupción de menos de 1 semana, se recomienda reanudar el tratamiento en la última dosis. Para la interrupción de más de 1 semana, se recomienda reanudar el tratamiento con una presión del último vial utilizado y aumentar la dosis de acuerdo con el esquema de iniciación hasta que se alcance la dosis de mantenimiento.

• Forma de administración:

Se recomienda tomar el tratamiento durante el día, en una boca sin comida ni bebida.

La solución debe ser colocada directamente debajo de la lengua y mantenerse allí durante dos minutos antes de ser tragada.

El uso en niños debe ser supervisado por un adulto.

Antes de cada tratamiento, verificar:

- La fecha de caducidad;
- Que el vial a ser utilizado coincida con la prescripción (composición, nombre del paciente (si procede), concentración, programación)

Limpiar la boquilla después de su uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2014008077, generado por concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.1.2., en el sentido de precisar la composición del producto, en cuanto a los extractos alergénicos que hacen parte de la formulación, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Nuestros extractos alergénicos son los siguientes:

- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50%:
Dermatophagoides pteronyssinus / Dermatophagoides farinae
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33%:
Dermatophagoides pteronyssinus / Dermatophagoides farinae / Blomia tropicalis
- Staloral® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100%:
Dactylis glomerata / Lolium perenne / Anthoxanthum odoratum / Poa pratensis / Phleum pratense

El producto contiene 2 viales:

- Vial con 10 mL de extracto alergénico 10 IR/mL
- Vial con 10 mL de extracto alergénico 300 IR/mL

Cada vial contiene 10 mL de solución de extracto alergénico 10 - 300 IR/mL (donde el índice de reactividad (IR) es la unidad biológica de cuantificación usada por Stallergènes).

Así, la composición de nuestros tratamientos según los extractos alergénicos se dividen en dos grupos:

Composicion del tratamiento de inicio	4. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alergénico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i>10 - 300 IR*/ml
	5. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alergénico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i> / <i>Blomia Tropicalis</i>10 - 300 IR*/ml
	6. Staloral ® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alergénico <i>Dactylis Glomerata</i> / <i>Lolium perenne</i> / <i>Anthoxanthum odoratum</i> / <i>Poa pratensis</i> / <i>Phleum pretense</i>.....10 - 300 IR*/ml
Composicion del tratamiento de mantenimiento	4. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50%:En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alergénico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i>300 IR*/ml
Composicion del tratamiento de mantenimiento	5. Staloral ® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alergénico <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides Farinae</i> / <i>Blomia Tropicalis</i>....300 IR*/ml
	6. Staloral ® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100%: En donde cada 1 mL de solución contiene: P. Activo: Extracto Alergénico <i>Dactylis Glomerata</i> / <i>Lolium perenne</i> / <i>Anthoxanthum odoratum</i> / <i>Poa pratensis</i> / <i>Phleum pretense</i> 300 IR*/ml..... csp. 1mL.

* IR (Índice de Reactividad): El IR ha sido definido como la una unidad para medir la alergenicidad de un extracto alérgico. El extracto alérgico contiene 100 IR / ml cuando, en un prick-test utilizando un Stallerpoint®, se induce un diámetro pápula de 7 mm en 30 pacientes sensibilizados

Acta No. 27 de 2014

Página 15 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

a este alérgeno, (media geométrica). La reactividad cutánea de estos pacientes se demuestra simultáneamente por un prick-test de piel positiva ya sea a fosfato de codeína 9% o Histamina 10 mg / ml. La unidad IR de Stallergenes no es comparable con las unidades utilizadas por otros fabricantes de alérgenos.

Forma farmacéutica: Solución Sublingual.

Presentaciones comerciales:

El tratamiento se compone de una fase de inicio y un tratamiento de continuación o mantenimiento.

Tratamiento de Inicio.....10 - 300 IR/ml (Kit conteniendo 2 Viales; Un vial de 10IR y otro de 300IR).

Tratamiento de Mantenimiento..... 300 IR/ml (Kit conteniendo 1 Vial; Un vial de 300IR)

Por lo cual, los kits que tendríamos según los extractos alérgenos son los siguientes:

- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50% (Tratamiento de inicio) 10-300 IR: Es un kit conteniendo 2 viales, uno de concentración 10IR y otro de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF 50/50% (Tratamiento de mantenimiento) 300 IR: Es un kit conteniendo 1 vial de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33% (Tratamiento de inicio) 10-300 IR: Es un kit conteniendo 2 viales, uno de concentración 10IR y otro de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Ácaros DP/DF/BT 33/33/33% (Tratamiento de mantenimiento) 300 IR: Es un kit conteniendo 1 vial de concentración 300IR.
- Staloral® Vía sublingual Polen de 5 gramíneas 100% (Tratamiento de inicio) 10-300 IR: Es un kit conteniendo 2 viales, uno de concentración 10IR y otro de concentración 300IR.
- Staloral® Vía Sublingual Polen de 5 gramíneas 100% (Tratamiento de Mantenimiento) 300IR: Es un kit conteniendo 1 vial de concentración 300IR.

Acta No. 27 de 2014

Página 16 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Este medicamento está destinado para el tratamiento de alergias de Tipo I (clasificación Gell y Coombs) que involucran principalmente rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis o asma (leve a moderada) de carácter estacional o perenne.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado para uso en:

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes
- Enfermedades autoinmunes, enfermedades del complejo inmune o enfermedades de inmunodeficiencia
- Enfermedad maligna
- Pacientes con asma no controlada o grave (Flujo espiratorio forzado (FEV)₁ <70% del valor predicho)
- Tratamiento continuo con bloqueadores beta (incluidas las preparaciones oftálmicas tópicas)
- Inflamaciones orales como ulceraciones orales, liquen plano oral o micosis oral.

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento, los síntomas de la alergia se deben estabilizar con una terapia sintomática apropiada si es necesario. El tratamiento debe posponerse en caso de síntomas clínicos significativos de la enfermedad alérgica en el momento de la iniciación del tratamiento.

En caso de aparición de síntomas de mediados por alérgenos, el uso de medicamentos como los corticoides, antihistamínicos H₁ y agonistas β₂ puede ser necesario.

En caso de aparición de los síntomas después de la administración del tratamiento tales como picor intenso en las palmas de las manos y plantas de los pies, urticaria, edema bucal, edema faríngeo que lleva a dificultad para tragar, respirar, o la modificación de voz, un médico debe ser consultado inmediatamente y el tratamiento debe ser interrumpido.

En caso de reacciones alérgicas graves, puede ser necesario el uso de la epinefrina.

En los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de mono amina oxidasa (MAOIs), el riesgo de efectos no deseados de la epinefrina se puede aumentar con posibles consecuencias fatales. Este riesgo tendría que ser considerado antes de la iniciación del tratamiento.

En caso de micosis, aftas, lesiones de la mucosa, pérdida dental o cirugía oral, incluyendo el tratamiento de extracción dental con Staloral debe interrumpirse hasta una curación completa (por lo menos 7 días).

La experiencia clínica en relación con la vacunación simultánea durante el tratamiento Staloral, falta. La vacuna puede administrarse sin suspender Staloral después de una evaluación médica de la condición general del paciente.

Este medicamento contiene 590 mg de cloruro de sodio por vial (en una solución de 10 mL). Hay que tenerlo en cuenta para los pacientes que siguen una dieta baja en sodio estricta, particularmente para los niños.

El paciente debe informar al médico de cualquier enfermedad intercurrente reciente o empeoramiento de la enfermedad alérgica.

Embarazo:

No hay datos clínicos disponibles para el uso de Staloral en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar la iniciación Staloral durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuarse con una estrecha supervisión.

Lactancia:

No se sabe si Staloral se excreta en la leche materna humana.

No se han realizado estudios en animales para investigar la excreción de Staloral en la leche.

Fertilidad:

En estudios no clínicos ningún estudio de fertilidad se realizó con Staloral. Sin embargo el examen histopatológico de los órganos reproductores masculinos y femeninos en algunos estudios de toxicidad a dosis repetidas con extractos de polen y ácaros contenidos en Staloral no reveló hallazgos adversos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Staloral no tiene influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La inmunoterapia alérgica no se recomienda antes de la edad de 5 años.

Reacciones adversas:

Durante el tratamiento, los pacientes están expuestos a los alérgenos que pueden inducir reacciones las cuales pueden tener lugar inmediatamente después de la administración o en forma retardada.

La tolerancia de una dosis dada en un paciente puede variar con el tiempo dependiendo de la condición del paciente y el medio ambiente.

El pre-tratamiento con agentes anti-alérgicos (por ejemplo antihistamínicos) puede reducir la frecuencia y gravedad de la reacción adversa.

En caso de aparición de una reacción adversa, el régimen de tratamiento debe ser reconsiderado.

Las reacciones adversas se presentan en términos preferidos de MedDRA, y clasificados por el Sistema de clasificación de órganos MedDRA y por frecuencia de acuerdo a la convención a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy raras ($<1/10,000$)

No conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Prurito oral, edema bucal, edema de lengua, molestias en la orofaringe, trastornos de las glándulas salivales, náuseas, dolor abdominal, vómito, diarrea.
	No conocida	Hinchazón orofaríngea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Poco frecuente	Rinitis, asma.
	No conocida	Edema laríngeo.
Trastornos oculares.	Poco frecuente	conjunctivitis
Trastornos del tejido	Rara	Eczema.

cutáneo y subcutáneo.	No conocida	Urticaria.
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Dolor de cabeza.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Enfermedad del suero, como reacción.
	No conocida	Angioedema, shock anafiláctico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Rara	Artralgia, mialgia.
General disorders and administration site conditions	Rara-	Astения, pirexia.

En cualquier caso, el paciente debe informar a su médico de la ocurrencia de un efecto indeseable mientras recibe Staloral.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. No hay interacciones reportadas en los ensayos clínicos con Staloral.

Vía de administración: Vía sublingual.

Dosificación y grupo etario:

Las ventajas de la institución de la inmunoterapia temprana con alérgenos en la evolución de la enfermedad deben ser consideradas.

La inmunoterapia alérgénica no se recomienda antes de la edad de 5 años.

La posología se ajustará para el estado del paciente.

Se recomienda mantener el tratamiento durante todo el año.

La terapia consiste en dos fases:

- Una fase de iniciación, con aumento de la dosis;
- Una fase de mantenimiento con dosis constante.

Fase de iniciación: escalada de dosis.

La dosis se aumenta todos los días hasta que la dosis óptima se alcanza (dosis de mantenimiento).

Se propone como ejemplo el régimen de tratamiento utilizando el sistema de Staloral bomba de 200 µL en lo sucesivo:

Días	Concentración del Vial	Número de accionamientos	Dosis (IR)
D1	10 IR/mL (Tapa Azul)	1	2
D2		2	4
D3		3	6
D4		4	8
D5		5	10
D6	300 IR/mL (Tapa purpura)	1	60
D7		2	120
D8		3	180
D9		4	240

Fase de mantenimiento: dosis constante:

Una vez que la fase de iniciación se completa, la dosis de mantenimiento se administra:

- Ya sea diaria: 120 a 240 de IR que corresponde a 2 a 4 actuaciones con el frasco de concentración 300 IR/mL, ó
- 3 veces/semana: 240 IR correspondiente a 4 actuaciones con el frasco de concentración 300 IR/mL.

En general, la administración diaria se asocia a un mejor cumplimiento que la administración 3 veces/semana. Por lo tanto, se recomienda la administración diaria.

Los estudios clínicos de Staloral confirmaron que una dosis diaria de 300 de IR es bien tolerada.

- Duración del tratamiento:

La inmunoterapia alérgica se debe continuar durante 3 a 5 años.

El tratamiento debe ser reevaluado en ausencia de una mejora significativa de los síntomas después de 1 año (alergia perenne).

• Interrupción temporal del tratamiento:

Para la interrupción de menos de 1 semana, se recomienda reanudar el tratamiento en la última dosis. Para la interrupción de más de 1 semana, se recomienda reanudar el tratamiento con una presión del último vial utilizado y aumentar la dosis de acuerdo con el esquema de iniciación hasta que se alcance la dosis de mantenimiento.

Acta No. 27 de 2014

Página 21 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

• **Forma de administración:**

Se recomienda tomar el tratamiento durante el día, en una boca sin comida ni bebida.

La solución debe ser colocada directamente debajo de la lengua y mantenerse allí durante dos minutos antes de ser tragada.

El uso en niños debe ser supervisado por un adulto.

Antes de cada tratamiento, verificar:

- La fecha de caducidad;
- Que el vial a ser utilizado coincida con la prescripción (composición, nombre del paciente (si procede), concentración, programación)

Limpiar la boquilla después de su uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.5.0.0.N20

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

3.1.1.3. ORALTEK®

Expediente : 20083914
Radicado : 2014135729
Fecha : 2014/10/21
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.
Fabricante : Inmunotek, S.L.

Composición: Composición del producto alergénico por 100 mL: Extracto(s) nativo(s) alergénico(s). 3.000.000 UT

Forma farmacéutica: Solución que contiene uno o varios extractos nativos alergénicos como sustancias activas de la formulación, diluidos en una solución isotónica glicerinada.

Presentaciones comerciales: Existe una única presentación de Oraltek[®], la cual está constituida por 2 viales que contienen 6 mL de producto terminado.

Indicaciones: Oraltek[®] está indicado en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo 1 (mediadas por la IgE); tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos o pediátricos (mayores de 2 años) que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE Específica.

Contraindicaciones: No utilice Oraltek[®]:

- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación β -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de Empleo:

Este tratamiento se ha de aplicar exclusivamente por vía oral (sublingual).

Tenga especial cuidado con Oraltek[®]:

Comunique a su médico si está tomando un tratamiento médico que afecta al sistema inmune o si tiene una enfermedad del sistema inmunitario (incluyendo el SIDA).

El preparado alérgico puede proporcionarle un nivel de protección más bajo que a las personas con un sistema inmunitario sano.

Información importante sobre los ingredientes de Oraltek[®]:

Oraltek[®] contiene los alérgenos a los que usted es alérgico. A pesar de que tienen una actividad biológica estandariza para evitar diferencias entre los diferentes lotes y aunque Oraltek[®] se administra a través de una vía muy segura (vía sublingual), pueden ocurrir efectos adversos locales y/o sistémicos.

Advertencias especiales:

- Niños

No administrar a niños menores de 2 años.

Acta No. 27 de 2014

Página 23 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de Oraltek[®] en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con Oraltek[®] no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración de Oraltek[®]. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico Oraltek[®].

- Deportistas

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Oraltek[®] no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación:

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación:

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente

Reacciones adversas: Oraltek[®] puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros

(afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa, interrumpir el tratamiento e informar a su médico prescriptor.

Reacciones locales: Comunes

Se presentan como sensación leve de quemazón, hinchazón o picor en el área orofaríngea. En ocasiones pueden presentarse molestias gastrointestinales. La presencia de reacciones locales no implica que el tratamiento deba ser interrumpido o pospuesto, sino que podría ser necesario una supervisión de la administración y/o toma de un antihistamínico oral.

Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes

Pueden producir rinitis o urticaria/angioedema coincidiendo con la administración de la dosis. La presencia de reacciones sistémicas puede requerir un tratamiento con antihistamínicos sobre todo en caso de urticaria/angioedema.

Reacciones sistémicas severas: Muy raras

Pueden producir dificultad respiratoria (asma). En el caso de asma, puede ser necesaria la administración de corticoides y broncodilatadores. Si la reacción sistémica es intensa (extremadamente raro) se debe interrumpir el tratamiento y consultar con el alergólogo que prescribió el preparado alérgico antes de continuar con el tratamiento.

Tratamiento de las reacciones sistémicas graves:

1. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
5. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un β -2 agonista inhalado. En caso de asma severa ($FEV_1 < 50\%$), administrar además:
6. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 mL de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
7. Agonista β -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.

8. Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.
9. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

- Oraltek[®] interacciona con medicamentos β - bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con Oraltek[®].

No se han descrito otras interacciones; no obstante, se recomienda que la administración se haga por la mañana inmediatamente antes del desayuno o comida.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

- Tratamiento de Inicio:

Día 1. Administrar una sola dosis (una pulsación). Día 2 y siguientes: Administrar dos dosis diarias. Pueden administrarse juntas o espaciadas (por ejemplo, mañana y tarde). Cuando se agote el primer frasco, continuar con el segundo con la misma dosis (2 pulsaciones).

- Tratamiento de mantenimiento:

Continuar con dos dosis diarias hasta acabar los dos frascos.

Dirigido a pacientes adultos o pediátricos (mayores de 2 años).

Vía de Administración: Vía sublingual/perlingual.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar la composición del producto, en cuanto a los extractos alergénicos que hacen parte de la formulación y allegar la información farmacológica especificada en la Guía para la solicitud de Registro Sanitario para productos alergénicos (punto III. REQUISITOS FARMACOLÓGICOS), soportada en estudios no clínicos y clínicos que permitan evaluar la seguridad y eficacia del producto.

3.1.1.4. ALXOID®

Expediente : 20083901
Radicado : 2014135584
Fecha : 2014/10/21
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.
Fabricante : Inmunotek, S.L.

Composición:

Composición del producto alergénico por 1 mL: polimerizado(s) alergénico(s) Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Forma farmacéutica: Suspensión que contiene uno o varios extractos polimerizados alergénicos como sustancias activas de la formulación, que se adsorben en hidróxido de aluminio, en solución salina isotónica que contiene 0,4% de fenol.

Presentaciones comerciales: Alxoid® se suministra en viales que contienen 2,5 mL de producto. Existen las siguientes presentaciones:

- Inicio: Un Vial A y uno o dos Viales B.

Indicaciones: Alxoid® está indicado en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo 1 (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan

síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica.

Contraindicaciones:

No utilice Alxoid®:

- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si presenta sensibilidad al aluminio.
- Si está tomando medicación β -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y Advertencias:

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.
2. Los extractos alergénicos deben aplicarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alergénico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

Advertencias especiales:

- Niños
No administrar a niños menores de 2 años.
- Embarazo y lactancia

Acta No. 27 de 2014

Página 28 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de Alxoid[®] en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con Alxoid[®] no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración de Alxoid[®]. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico Alxoid[®].

- **Deportistas**

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**
Alxoid[®] no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación:

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación:

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Reacciones adversas:

Alxoid[®] puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa, interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- Reacción local leve (Inmediata o tardía) de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.
- Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
- Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. Observar durante 60 minutos.
- Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve. Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

Reacciones sistémicas moderadas:

Poco frecuentes:

Irritación ácula-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

Reacciones sistémicas severas:

Muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis.

Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los. 5-10 minutos tras la inyección.

Tratamiento:

1. Adrenalina (1. mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
5. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un β -2 agonista inhalado. En caso de asma severa ($FEV_1 < 50\%$), administrar además:
6. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 mL de adrenalina (1 mg/ml) + 2,5 ml de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
7. Agonista β -2 (0,5 mg/ml) 0,25-0,5 mg vía I.V.
8. Teofilina (22 mg/ml) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.
9. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto.

Interacciones: Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

- Alxoid[®] interacciona con medicamentos β - bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación. No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con Alxoid[®]. No se han descrito otras interacciones.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento de inicio:

Comprobar que el tratamiento posee 1 Vial A y 1 ó 2 Viales B. Comenzar administrando siempre el de menor concentración (Vial A: 2.000 UT/ml). Seguir la siguiente secuencia de dosis: 0,2; 0,5 ml del

Vial A y después 0,2; 0,5 ml del Vial B (10.000 UT/ml) cada 7 días. Cuando se alcance la dosis 0,5 mL del Vial B (máxima dosis), espaciar la dosis a 30 días.

- Tratamiento de mantenimiento:
Comprobar que el tratamiento posee 1 ó 2 Viales
- B. Inyectar 0,5 mL cada 30 días hasta agotar las cinco dosis del vial.

Vía de Administración: Vía subcutánea.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar la composición del producto, en cuanto a los extractos alergénicos que hacen parte de la formulación y allegar la información farmacológica especificada en la Guía para la solicitud de Registro Sanitario para productos alergénicos (punto III. REQUISITOS FARMACOLÓGICOS), soportada en estudios no clínicos y clínicos que permitan evaluar la seguridad y eficacia del producto.

3.1.1.5. ZYKADIA® 150 mg CÁPSULAS

Expediente : 20077440
Radicado : 2014061851/2014134593
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de ceritinib.

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura.

Indicaciones: Zykadia está indicado para el tratamiento de pacientes que padecen de cáncer de pulmón de células no pequeñas (non-small cell lung cancer, NSCLC)

Acta No. 27 de 2014

Página 32 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

localmente avanzado o metastásico que es positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (anaplastic lymphoma kinase, ALK).

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

Advertencias y Precauciones:

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

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

♦ **Prolongación del intervalo QT:** Se debe evitar el uso de Zykadia en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Se debe considerar la posibilidad de realizar controles periódicos con electrocardiogramas (ECG) y controles periódicos de electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, anomalías electrolíticas, o en los pacientes que tomen medicamentos que, según se ha comprobado, prolongan el intervalo QT. Se debe discontinuar de forma permanente el tratamiento con Zykadia en pacientes que presenten QTc superior a 500 ms o cambio superior a 60 ms desde el inicio y torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica, o signos/síntomas de arritmia grave. Se debe detener el tratamiento con Zykadia en pacientes que presenten un QTc superior a 500 ms en al menos 2 ECG distintos hasta la recuperación a niveles iniciales o hasta que el QTc sea inferior a 481 ms; luego, volver a iniciar el tratamiento con Zykadia con la dosis reducida en un decremento.

♦ **Bradicardia:** Se debe evitar el uso de Zykadia en combinación con otros fármacos que, según se ha comprobado, causan bradicardia (p. ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina) en la medida de lo posible. Se deben controlar periódicamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En caso de bradicardia sintomática que no sea potencialmente mortal, se debe detener el tratamiento con Zykadia hasta lograr la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, evaluar el uso de medicamentos

concomitantes y ajustar la dosis de Zykadia si es necesario. Se debe discontinuar de forma permanente el tratamiento con Zykadia en caso de bradicardia potencialmente mortal si no se identifican medicamentos concomitantes colaboradores; sin embargo, si se relaciona con medicamentos concomitantes que, según se ha comprobado, causan bradicardia o hipotensión, es necesario detener el tratamiento con Zykadia hasta lograr la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, y si el medicamento concomitante puede ajustarse o discontinuarse, volver a iniciar el tratamiento con Zykadia con la dosis reducida en dos decrementos tras lograr la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con controles frecuentes.

Mujeres con capacidad de concebir:

♦ Embarazo: No se debe administrar a embarazadas, salvo que el posible beneficio supere el posible riesgo para el feto.

♦ Lactancia: Se debe tomar la decisión de si abstenerse de la lactancia o abstenerse del uso de Zykadia, considerando la importancia de Zykadia para la madre.

♦ Fertilidad: Se desconoce el potencial de Zykadia de causar esterilidad en pacientes de ambos sexos.

Reacciones adversas:

♦ Muy frecuentes ($\geq 10\%$): Disminución del apetito, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, trastorno esofágico, erupción cutánea, fatiga, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y aumento de la creatinina en sangre.

♦ Frecuentes (1 a 10 %): Anemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, trastorno de la vista, bradicardia, neumonitis, insuficiencia renal, deficiencia renal, aumento de la lipasa, prolongación del intervalo QT electrocardiográfico y aumento de la bilirrubina en sangre.

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

Interacciones:

♦ Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, incluidos, entre otros, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y nefazodona. Se debe tener precaución con el uso concomitante de

inhibidores moderados de CYP3A e inhibidores de la glucoproteína P (P-gp) y controlar minuciosamente las reacciones farmacológicas adversas.

♦ Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A, incluidos, entre otros, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concomitante de inductores de la P-gp. ♦ Se debe evitar la administración concomitante de ceritinib con sustratos de CYP3A que, según se ha comprobado, poseen índices terapéuticos estrechos (p. ej., cisaprida, pimozida y quinidina) y sustratos de CYP2C9 que, según se ha comprobado, poseen índices terapéuticos estrechos (p. ej., fenitoína y warfarina). Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos de CYP2A6 y CYP2E1 y se recomienda un control minucioso de las reacciones farmacológicas adversas.

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

♦ A los pacientes se les debe indicar que eviten consumir toronja (pomelo) o jugo de toronja ya que estos pueden inhibir CYP3A en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de ceritinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

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

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

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

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

deficiencia renal grave. ♦ Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008739 generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.1.4., en el sentido de allegar información suficiente de la evaluación clínica, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto los estudios fase I y Fase II presentados, son insuficientes para demostrar la seguridad y eficacia del producto.

Se requiere allegar estudios clínicos fase III comparativos con otros productos de indicación similar que permitan determinar el balance riesgo beneficio del producto, frente a los comparadores

Adicionalmente, en el estudio X2101 se observa un porcentaje muy alto de interrupciones permanentes del tratamiento, particularmente de los pacientes que padecen de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

3.1.1.6. KITOSCELL® LP TABLETAS

Expediente : 20083801
Radicado : 2014134367
Acta No. 27 de 2014

Página 36 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: KitosCell® está indicado en adultos para:

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

Precauciones Generales

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

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

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

Acta No. 27 de 2014

Página 37 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

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

Se recomienda realizar una valoración profunda de tratamientos conjuntamente con Fluvoxamina u otros potentes inhibidores del CYP1A2 o de otras isoenzimas CYP como serían: Amiodarona, Fluconazol, Cloranfenicol, Fluoxetina, Paroxetina, Ciprofloxacino, Rifampicina o Propafenona.

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

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

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

Acta No. 27 de 2014

Página 38 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Población pediátrica

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.1.7. IMBRUVICA™ CÁPSULAS

Expediente : 20078755

Radicado : 2014074974/ 2014133078

Fecha : 2014/10/15

Interesado : Janssen Cilag S.A.

Fabricante : Catalent CTS, Inc.

Composición: Cada cápsula contiene ibrutinib 140 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Linfoma de Células de Manto (LCM): Imbruvica™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM que han recibido por lo menos un tratamiento previo.

Leucemia Linfocítica Crónica: Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): Imbruvica™ está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP que han recibido por lo menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: ImbruvicaTM está contraindicado en pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Precauciones: Los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios de Fase 2 y 3 de ImbruvicaTM si requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. No deben administrarse warfarina u otros antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo que ImbruvicaTM. Se deben de evitar los suplementos tales como aceite de pescado y preparaciones de vitamina E. Utilizar ImbruvicaTM en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes con diátesis hemorrágica congénita no han sido estudiados. Mantener la vigilancia clínica periódica de los pacientes en busca de fibrilación auricular. Los pacientes que desarrollen síntomas de arritmia (p. ej., palpitaciones, sensación de desmayo) o disnea de reciente aparición deben evaluarse, con obtención de ECG si existe indicación clínica. En caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con ImbruvicaTM y seguir los lineamientos para modificación de la dosis.

Advertencias: Eventos relacionados con sangrado: Ha habido reportes de eventos hemorrágicos en pacientes tratados con ImbruvicaTM, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores, tales como contusión, epistaxis y petequias; y eventos hemorrágicos mayores incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal, y hematuria.

Leucostasis: Se reportaron casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con ImbruvicaTM. Un alto número de linfocitos circulantes ($>400\ 000/\mu\text{l}$) puede conferir un mayor riesgo. Considerar la suspensión temporal de ImbruvicaTM. Los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia estrecha. Suministrar la atención de apoyo, incluida hidratación y/o citorreducción, si está indicada.

Infecciones: Se observaron infecciones (que incluyen sepsis, infecciones bacterianas, virales o micóticas) en pacientes tratados con ImbruvicaTM. Algunas de estas infecciones han sido asociadas con hospitalización y muerte. Los pacientes deben ser monitoreados para fiebre e infecciones, y la terapia anti-infecciosa adecuada se debe instituir como se indica.

Citopenias: Se reportaron citopenias grado 3 o 4 emergentes con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con ImbruvicaTM. Vigilar la biometría hemática completa cada mes.

Eventos cardiacos: Hay reportes de fibrilación auricular y flúter auricular en pacientes tratados con ImbruvicaTM, sobre todo en aquellos con factores de riesgo cardiacos, infecciones agudas y antecedente de fibrilación auricular. **Segundas neoplasias malignas primarias:** Se han reportado otras neoplasias malignas, por lo general cáncer de piel, en pacientes tratados con ImbruvicaTM.

Reacciones adversas: Linfoma de Células del Manto: Las reacciones adversas no hematológicas que ocurren con mayor frecuencia ($\geq 20\%$,) fueron diarrea, fatiga, náuseas, edema periférico, disnea, constipación, infección del tracto respiratorio superior, vómito y disminución del apetito. Las reacciones adversas hematológicas reportadas con mayor frecuencia fueron neutropenia y anemia. Las reacciones adversas de Grado 3/4 más comunes ($\geq 5\%$,) fueron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, neumonía, diarrea, dolor abdominal, hiperuricemia, fatiga, y fibrilación auricular (6.3%), neumonía (5.4%), infección urinaria (3.6%), dolor abdominal (2.7%), hematoma subdural (2.7%), neutropenia febril (2.7%), insuficiencia renal aguda (2.7%), edema periférico (2.7%) y pirexia (2.7%).

Se observaron casos aislados de leucostasis. El evento adverso más frecuente que derivó en la suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1.8%). Eventos adversos cardiacos (fibrilación auricular e hipertensión), infecciones (neumonía y celulitis) eventos gastrointestinales (diarrea y deshidratación) ocurrieron con mayor frecuencia entre pacientes ancianos.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas: En estudios clínicos fueron diarrea, dolor musculo-esquelético, infección respiratoria superior, hematomas, fatiga, erupción cutánea, náuseas, fiebre, neutropenia y anemia. Las reacciones adversas Grado $\frac{3}{4}$ más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron: Neutropenia, neumonía y, trombocitopenia, hipertensión, neutropenia febril, deshidratación, fibrilación auricular, fatiga, astenia, celulitis y sinusitis. Casos aislados de leucostasis han sido observados. Eventos adversos más frecuentes que derivaron en la suspensión del tratamiento incluyeron infecciones, diarrea y hematomas subdurales. Eventos adversos que conducen a la reducción de la dosis se produjeron en aproximadamente el 6% de los pacientes. Los eventos adversos grado 3 o mayor fueron más frecuentes entre los ancianos tratados con Imbruvica (65% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente a 53% de los pacientes más jóvenes).

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación: Imbruvica™ se deberá administrar por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Linfoma de Células de Manto: La dosis recomendada de Imbruvica™ para LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) una vez al día.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): La dosis recomendada de Imbruvica™ para LLC/LLCP es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) una vez al día.

Grupo etario: Mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014009143, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Aprobación de la información para prescribir versión 02 de fecha 12 de Diciembre de 2013 e inserto versión 002 basado en el CCDS del 15 de abril de 2014.
- Declaración del principio activo como nueva entidad química

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

Composición: Cada cápsula contiene ibrutinib 140 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Leucemia Linfocítica Crónica: Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): ImbruvicaTM está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP que han recibido por lo menos un tratamiento previo.

En cuanto a la indicación en Linfoma de Células de Manto (LCM), la Sala considera que los estudios clínicos presentados no son suficientes para evaluar la real utilidad del producto y por lo tanto se hace necesario estudios clínicos adicionales que permitan establecer su balance riesgo beneficio en esta indicación frente a las diversas alternativas disponibles.

Contraindicaciones: ImbruvicaTM está contraindicado en pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Precauciones: Los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios de Fase 2 y 3 de ImbruvicaTM si requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. No deben administrarse warfarina u otros antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo que ImbruvicaTM. Se deben de evitar los suplementos tales como aceite de pescado y preparaciones de vitamina E. Utilizar ImbruvicaTM en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes con diátesis hemorrágica congénita no han sido estudiados. Mantener la vigilancia clínica periódica de los pacientes en busca de fibrilación auricular. Los pacientes que desarrollen síntomas de arritmia (p. ej., palpitaciones, sensación de desmayo) o disnea de reciente aparición deben evaluarse, con obtención de ECG si existe indicación clínica. En caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con ImbruvicaTM y seguir los lineamientos para modificación de la dosis.

Advertencias: Eventos relacionados con sangrado: Ha habido reportes de eventos hemorrágicos en pacientes tratados con ImbruvicaTM, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores, tales como

contusión, epistaxis y petequias; y eventos hemorrágicos mayores incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal, y hematuria.

Leucostasis: Se reportaron casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con Imbruvica™. Un alto número de linfocitos circulantes ($>400\ 000/\mu\text{l}$) puede conferir un mayor riesgo. Considerar la suspensión temporal de Imbruvica™. Los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia estrecha. Suministrar la atención de apoyo, incluida hidratación y/o citorreducción, si está indicada.

Infecciones: Se observaron infecciones (que incluyen sepsis, infecciones bacterianas, virales o micóticas) en pacientes tratados con ImbruvicaTM. Algunas de estas infecciones han sido asociadas con hospitalización y muerte. Los pacientes deben ser monitoreados para fiebre e infecciones, y la terapia anti-infecciosa adecuada se debe instituir como se indica.

Citopenias: Se reportaron citopenias grado 3 o 4 emergentes con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con ImbruvicaTM. Vigilar la biometría hemática completa cada mes.

Eventos cardíacos: Hay reportes de fibrilación auricular y flúter auricular en pacientes tratados con ImbruvicaTM, sobre todo en aquellos con factores de riesgo cardíacos, infecciones agudas y antecedente de fibrilación auricular. **Segundas neoplasias malignas primarias:** Se han reportado otras neoplasias malignas, por lo general cáncer de piel, en pacientes tratados con ImbruvicaTM.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas no hematológicas que ocurren con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náuseas, edema periférico, disnea, constipación, infección del tracto respiratorio superior, vómito y disminución del apetito. Las reacciones adversas hematológicas reportadas con mayor frecuencia fueron neutropenia y anemia. Las reacciones adversas de Grado 3/4 más comunes ($\geq 5\%$) fueron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, neumonía, diarrea, dolor abdominal, hiperuricemia, fatiga, y fibrilación auricular (6.3%), neumonía (5.4%), infección urinaria (3.6%), dolor abdominal (2.7%), hematoma subdural (2.7%), neutropenia febril (2.7%), insuficiencia renal aguda (2.7%), edema periférico (2.7%) y pirexia (2.7%).

Se observaron casos aislados de leucostasis. El evento adverso más frecuente que derivó en la suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1.8%). Eventos adversos cardíacos (fibrilación auricular e hipertensión), infecciones (neumonía y celulitis) eventos gastrointestinales (diarrea y deshidratación) ocurrieron con mayor frecuencia entre pacientes ancianos.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas: En estudios clínicos fueron diarrea, dolor musculoesquelético, infección respiratoria superior, hematomas, fatiga, erupción cutánea, náuseas, fiebre, neutropenia y anemia. Las reacciones adversas Grado $\frac{3}{4}$ más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron: Neutropenia, neumonía y, trombocitopenia, hipertensión, neutropenia febril, deshidratación, fibrilación auricular, fatiga, astenia, celulitis y sinusitis. Casos aislados de leucostasis han sido observados. Eventos adversos más frecuentes que derivaron en la suspensión del tratamiento incluyeron infecciones, diarrea y hematomas subdurales. Eventos adversos que conducen a la reducción de la dosis se produjeron en aproximadamente el 6% de los pacientes. Los eventos adversos grado 3 o mayor fueron más frecuentes entre los ancianos tratados con Imbruvica (65% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente a 53% de los pacientes más jóvenes).

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación: Imbruvica™ se deberá administrar por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): La dosis recomendada de Imbruvica™ para LLC/LLCP es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) una vez al día.

Grupo etario: Mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

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

Acta No. 27 de 2014

Página 46 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**3.1.1.8. XALKORI® 200 mg CÁPSULAS
XALKORI® 250 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20083808
Radicado : 2014134406
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Composición:

Cada cápsula contiene 200 mg de crizotinib
Cada cápsula contiene 250 mg de crizotinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No pequeñas avanzado (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad, Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis), Prolongación del Intervalo QT, Bradicardia, Insuficiencia renal.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes son: Neutropenia, disminución del apetito, neuropatía, mareos, disgeusia, trastorno de la visión, vómito, náuseas, diarrea, estreñimiento, transaminasas elevadas, prurito, fatiga, edema.

Dosificación y Grupo Etario:

La pauta posológica recomendada de crizotinib es 250 mg, tomados vía oral dos veces al día de manera continua. El tratamiento debe ser continuo siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin

alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Si una dosis de crizotinib se olvida, deberá tomarse tan pronto como el paciente recuerde hacerlo a menos que falten menos de 6 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Modificación de la Dosis:

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis, deberán tomarse 200 mg vía oral dos veces al día y si es necesaria una reducción adicional, se puede modificar a 250 mg vía oral una vez al día.

Insuficiencia Hepática: Como Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, probablemente la insuficiencia hepática aumente las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Sin embargo, crizotinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve de $60 \leq$ (depuración de creatinina) $[CLcr] < 90$ mL/min), o moderada ($30 \leq CLcr < 60$ mL/min). Debe ajustarse la dosis de crizotinib a 250 mg administrados oralmente una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de al menos 4 semanas de tratamiento.

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos.

Ancianos: No se observó ninguna diferencia general en la seguridad o eficacia en comparación con pacientes más jóvenes.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 27 de 2014

Página 48 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Estudios farmacocinéticos
- Nueva entidad química
- Información para prescribir basados en CDS versión 12.0 de 24 de Julio de 2014
- Inserto basados en CDS versión 12.0 de 24 de Julio de 2014

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

Composición:

Cada cápsula contiene 200 mg de crizotinib

Cada cápsula contiene 250 mg de crizotinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado, metastásico ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico), previamente tratado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad, Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis), Prolongación del Intervalo QT, Bradicardia, Insuficiencia renal.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes son: Neutropenia, disminución del apetito, neuropatía, mareos, disgeusia, trastorno de la visión, vómito, náuseas, diarrea, estreñimiento, transaminasas elevadas, prurito, fatiga, edema.

Dosificación y Grupo Etario:

La pauta posológica recomendada de crizotinib es 250 mg, tomados vía oral dos veces al día de manera continua. El tratamiento debe ser continuo siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Si una dosis

de crizotinib se olvida, deberá tomarse tan pronto como el paciente recuerde hacerlo a menos que falten menos de 6 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Modificación de la Dosis:

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis, deberán tomarse 200 mg vía oral dos veces al día y si es necesaria una reducción adicional, se puede modificar a 250 mg vía oral una vez al día.

Insuficiencia Hepática: Como Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, probablemente la insuficiencia hepática aumente las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Sin embargo, crizotinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve de $60 \leq$ (depuración de creatinina) $[CLcr] < 90$ mL/min), o moderada ($30 \leq CLcr < 60$ mL/min). Debe ajustarse la dosis de crizotinib a 250 mg administrados oralmente una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de al menos 4 semanas de tratamiento.

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos.

Ancianos: No se observó ninguna diferencia general en la seguridad o eficacia en comparación con pacientes más jóvenes.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

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

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

3.1.1.9. CYRAMZA®

Expediente : 20082967
Radicado : 2014125227
Fecha : 2014/09/30
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Cada mL de solución para infusión intravenosa contiene ramucirumab 10 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa

Presentaciones comerciales: Vial de 500 mg/50mL
Vial de 100 mg/10mL

Indicaciones: Cáncer gástrico:

Cyramza como monoterapia: está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico y adenocarcinoma de la unión gastro-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad.

Cyramza en combinación: está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico y adenocarcinoma de la unión gastro-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones, Advertencias y Reacciones adversas:

Hemorragia:

Acta No. 27 de 2014

Página 51 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cyramza™ aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado profuso fue del 3,4% para Cyramza™ y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado profuso fue del 4,3% para Cyramza™ más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los estudios de registro de Cyramza™ no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza™ que reciben AINEs. Interrumpir en forma permanente Cyramza™ en pacientes que experimenten sangrado profuso.

Eventos tromboembólicos arteriales:

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemiacerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza™ como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza™ como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%) y en pacientes que recibían Cyramza™ más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%).

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza™. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza™ en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza™ en el caso de hipertensión médicamente- significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones a la perfusión:

Antes de la institución de las recomendaciones de premedicación en los estudios clínicos de Cyramza™, se observaron reacciones a la perfusión (RPs) en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RPs en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de CYRAMZA™. Los síntomas de RPs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión. Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RPs en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza™ en el caso de RPs de Grado 3 ó 4.

Perforaciones gastrointestinales:

Cyramza™ es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron Cyramza™ como monoterapia en estudios clínicos tuvieron perforación gastrointestinal. La incidencia de perforaciones gastrointestinales en pacientes que recibieron Cyramza™ más paclitaxel fue del 1,2%. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en pacientes que presenten perforación gastrointestinal 4.

Deterioro de la cicatrización de heridas:

No se ha estudiado Cyramza™ en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza™ es un tratamiento antiangiogénico con el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza™ antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico de una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza™ hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C:

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorrenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza™ como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza™ en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):

Se ha informado SLPR con una tasa $<0,1\%$ en los estudios clínicos de Cyramza™. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante RMN e interrumpir la administración de Cyramza™ en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Interacciones:

Paclitaxel - No observaron interacciones medicamentosas entre Cyramza™ y paclitaxel. La farmacocinética (PK) de paclitaxel no se vio afectada cuando se administró simultáneamente con Cyramza™ y la PK de ramucirumab no se vio afectada cuando se administró simultáneamente con paclitaxel. - La PK de docetaxel no se vio afectada cuando se administró simultáneamente con Cyramza™.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y esquema recomendados:

Cáncer gástrico – Monoterapia:

La dosis recomendada de Cyramza™ es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos.

Cáncer gástrico – Combinado con paclitaxel:

- La dosis recomendada de Cyramza™ es de 8 mg/kg administrada mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días antes de la perfusión de paclitaxel.

- Administrar paclitaxel a una dosis de 80 mg/m² mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días.

- En la Tabla 1 se presentan los criterios que deberán cumplirse antes de cada administración de paclitaxel.

Tabla 1: Criterios que deberán cumplirse antes de cada administración de paclitaxel

	Criterios
Neutrófilos	Día 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Días 8 y 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Plaquetas	Día 1: $\geq 100 \times 10^9/L$ Días 8 y 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirrubina	$\leq 1,5$ veces el valor del límite superior normal (LSN)
AST/ALT	Ausencia de metástasis hepáticas: ALT/AST $\leq 3 \times$ LSN Metástasis hepáticas: ALT/AST $\leq 5 \times$ LSN

Modificaciones de la dosis de paclitaxel:

Podrán hacerse reducciones de la dosis de paclitaxel de acuerdo con el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En caso de toxicidad hematológica de grado 4 o toxicidad no hematológica relacionada con paclitaxel de grado 3 según los NCICTCAE, se recomienda reducir 10 mg/m² la dosis de paclitaxel para todos los ciclos subsiguientes. Se recomienda otra reducción de 10 mg/m² si estas toxicidades persisten o reaparecen. Ver información para prescribir de paclitaxel para recomendaciones adicionales de posología y administración.

Premedicación:

- Antes de cada perfusión de Cyramza™, premedicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1 –intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).
- También premedicar con dexametasona (o equivalente) y acetaminofeno antes de cada perfusión de Cyramza™ a los pacientes que experimentaron una reacción a la perfusión de grado 1 o 2.

Modificaciones de la dosis:

Reacciones a la perfusión (RP)

- Reducir la velocidad de perfusión de Cyramza™ en un 50% en caso de RPs de Grado 1 o 2.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en caso de RPs de Grado 3 o 4.

Hipertensión

- Interrumpir la administración de Cyramza™ en caso de hipertensión grave hasta su control con tratamiento médico.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en caso de hipertensión grave que no puede controlarse con tratamiento antihipertensivo.

Proteinuria

- Interrumpir la administración de Cyramza™ en caso de niveles de proteinuria ≥ 2 g/24 horas. Reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 6 mg/kg cada 2 semanas una vez que el nivel de proteinuria retorne a < 2 g/24 horas. Si el nivel de proteína vuelve a

Acta No. 27 de 2014

Página 55 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

ser ≥ 2 g/24 horas, interrumpir la administración de Cyramza™ y reducir la dosis a 5 mg/kg cada 2 semanas una vez que el nivel de proteinuria retorne a < 2 g/24 horas.

- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza™ en caso de proteinuria > 3 g/24 horas o en el contexto de síndrome nefrótico.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

- Interrumpir la administración de Cyramza™ antes de la cirugía programada hasta que la herida cicatrice por completo.

Eventos tromboembólicos arteriales, perforación gastrointestinal, o sangrado de grado 3 ó 4

- Interrumpir en forma permanente Cyramza™

Vía de Administración: Infusión intravenosa.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que los resultados presentados en los tres estudios clínicos fase III no permiten concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio en la indicación propuesta, dado que a pesar de la significancia estadística, no se demuestra relevancia clínica en la repuesta de los pacientes y se presentan efectos adversos serios especialmente hemorragias, fenómenos tromboembólicos e hipertensión arterial.

3.1.1.10. MIFEGYNE®

Expediente : 20071468

Radicado : 2013150522/2014131000

Fecha : 2014/10/10

Interesado : Astercol Pharma

Fabricante : PCAS (Expansia Aramon site); VLG Chem PCAS

Acta No. 27 de 2014

Página 56 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de mifepristona.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

- 1) Para la interrupción médica de un embarazo:
 - Hasta un máximo de 63 días tras el primer día del último periodo menstrual, en combinación con otro tratamiento llamado prostaglandina (una sustancia que aumenta la contracción de la matriz) que se toma 36 a 48 horas después de tomar Mifegyne.
- 2) Para ablandar y dilatar el cuello del útero antes de la interrupción quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.
- 3) Como tratamiento previo a la administración de prostaglandinas para la interrupción del embarazo por razones médicas después del 3er mes de gestación.
- 4) Para inducir el parto en casos en los que se haya producido muerte del feto en la matriz y cuando no sea posible utilizar otros tratamientos médicos (prostaglandinas u oxitocina)

Contraindicaciones: Este producto nunca debe prescribirse en las siguientes situaciones:

En todas las indicaciones:

- Insuficiencia suprarrenal crónica,
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes,
- Asma grave no controlado mediante tratamiento,
- Porfiria hereditaria

En la indicación: Interrupción médica del embarazo en curso

- Embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas,
- Embarazo de más de 63 días de amenorrea,
- Sospecha de embarazo extrauterino.
- Contraindicación al análogo de prostaglandina elegido.

En la indicación: Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la interrupción quirúrgica del embarazo:

- Embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas,
- Embarazo de 84 o más días de amenorrea,

Acta No. 27 de 2014

Página 57 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Sospecha de embarazo extrauterino.

En la preparación para la acción de análogos de prostaglandinas en la interrupción del embarazo por razones médicas (después del primer trimestre)

- Contraindicación al análogo de prostaglandina elegido.

En la inducción del parto en la muerte fetal intrauterina

En caso de que sea necesario recurrir a una combinación de prostaglandinas, tener en cuenta las contraindicaciones para el análogo de prostaglandina elegido

Precauciones:

1. En todos los casos:

En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona. 1 mg de dexametasona antagoniza una dosis de 400 mg de mifepristona.

Debido a la actividad antiglucocorticoidea de la mifepristona, la eficacia del tratamiento con corticoides a largo plazo, que incluye corticoides inhalada en pacientes asmáticas, puede disminuir durante los 3 a 4 días posteriores a la toma de Mifegyne; por lo que debe ajustarse el tratamiento.

Teóricamente puede producirse una disminución de la eficacia del método debido a las propiedades antiprostaglandina de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina (ácido acetil salicílico) inclusive. Evidencias limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de la prostaglandina no tiene un efecto perjudicial en la maduración cervical o contractilidad uterina no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.

2. Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

Se han notificado accidentes cardiovasculares raros pero graves tras la administración intramuscular de análogos de prostaglandina. Por esta razón, las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida deben tratarse con precaución.

Método de administración de prostaglandinas:

Acta No. 27 de 2014

Página 58 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Durante la administración y en el curso de las tres horas siguientes, las pacientes deben ser seguidas en el centro de tratamiento, con el fin de no perder los posibles efectos agudos de la administración de prostaglandinas. El centro de tratamiento deberá estar equipado con instalaciones médicas adecuadas.

Tras el alta del centro de tratamiento debe proveerse a todas las mujeres con la medicación necesaria y deben éstas ser aconsejadas en relación a los probables signos y síntomas que pudieran experimentar, así mismo deben tener acceso al centro de tratamiento por teléfono o en persona.

3. Para el uso secuencial de Mifegyne- Prostaglandina, independientemente de la indicación:

Cuando proceda deben respetarse las precauciones relacionadas con las prostaglandinas utilizadas.

Advertencias: En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de Mifegyne en pacientes con Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática, o Desnutrición.

1. Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso:

Este método conlleva una participación activa de la mujer, la cual debe ser informada de los requerimientos del método:

- Necesidad de combinar el tratamiento con la administración de prostaglandinas en una segunda visita,
- Necesidad de una visita de seguimiento (3ª visita) en los 14 a 21 días posteriores a la toma de Mifegyne con el fin de comprobar la expulsión completa,
- Posible fracaso del método, que obligaría a la interrupción del embarazo por medio de otro método.

En el caso de que se produzca un embarazo con un dispositivo intrauterino in situ, debe retirarse este dispositivo antes de la administración de Mifegyne.

La expulsión puede tener lugar antes de la administración de la prostaglandina (en aproximadamente un 3% de casos). Esto no excluye la visita de control destinada a comprobar la expulsión completa y el vaciamiento del útero.

1.1 Riesgos relacionados con el método

Fracasos: El riesgo no despreciable de fracaso, que se produce en 1,3 a 7,5% de los casos, hace obligatoria la visita de control, destinada a comprobar que la expulsión se ha completado.

En el caso raro de no expulsión completa, puede ser necesario una intervención quirúrgica. La eficacia del método disminuye con la paridad, y por consiguiente con el aumento de la edad de la mujer.

Sangrado: Debe informarse a la paciente de la aparición de un sangrado vaginal prolongado (de un promedio de unos 12 días o más tras la toma de Mifegyne) que puede ser abundante. El sangrado se produce en casi todos los casos, pero en ninguna circunstancia es prueba de la expulsión completa.

Debe informarse a la paciente de que no viaje muy lejos del Centro en el que se le ha prescrito el medicamento hasta que no se haya comprobado la expulsión completa. Recibirá instrucciones precisas acerca de dónde ir y a quién contactar, en caso de aparición de cualquier problema, particularmente en el caso de un sangrado vaginal muy abundante.

Debe efectuarse una visita de seguimiento en los días 14 a 21 tras la administración de Mifegyne para verificar mediante los medios apropiados (examen clínico, ecografía y medición de Beta-GCH) que se ha completado la expulsión y que ha cesado el sangrado vaginal. En caso de sangrado persistente (incluso leve) más allá de la visita de control, debe comprobarse su desaparición en el transcurso de pocos días.

Si se sospecha un embarazo en curso, puede ser necesaria otra ecografía para evaluar su viabilidad.

La persistencia de sangrado vaginal en este punto podría significar un aborto incompleto, o un embarazo extrauterino inadvertido, y debe considerarse la realización de un tratamiento adecuado.

En el caso de un embarazo en curso diagnosticado tras la visita de control, se propondrá a la mujer otro método de interrupción.

Dado que el sangrado abundante, que obliga a efectuar un legrado hemostático, aparece en el 0 al 1,4% de los casos durante el método médico de interrupción del embarazo, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulabilidad o con anemia. La decisión de usar

un método médico o quirúrgico debe decidirse tras consultar con especialistas en función del tipo de trastorno hemostático y del grado de anemia.

Infección

Se han asociado casos muy poco frecuentes de shock tóxico mortal o grave causado por patógenos por *Clostridium sordellii* endometritis o *Escherichia coli*, con o sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección, después de un aborto médico mediante el uso de 200 mg de mifepristona seguido de una administración vaginal no autorizada de comprimidos de misoprostol para uso oral. Los médicos deben ser conscientes de esta potencial complicación mortal.

2. Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la interrupción quirúrgica del embarazo

Para que la eficacia del tratamiento sea completa, el uso de Mifegyne debe seguirse de la interrupción quirúrgica, 36 a 48 horas más tarde.

2.1 Riesgos relacionados con el método

Sangrado

Debe informarse a la mujer del riesgo de sangrado vaginal que puede ser abundante, tras la toma de Mifegyne. Debe informársele del riesgo de aborto previo a la cirugía (aunque mínimo); se le debe informar también de dónde acudir para comprobar que la expulsión ha sido completa, o en caso de emergencia.

Dado que el sangrado abundante, que obliga a efectuar un legrado hemostático, aparece en aproximadamente el 1% de las pacientes, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos, hipocoagulabilidad, o anemia grave.

Otros riesgos

Son los correspondientes a la intervención quirúrgica.

3. En todos los casos

El uso de Mifegyne requiere la determinación del factor Rh y por lo tanto la prevención de aloinmunización Rh, así como otras medidas generales utilizadas habitualmente durante cualquier interrupción del embarazo.

En los ensayos clínicos, se produjeron embarazos entre la expulsión del embrión y la reaparición de la menstruación.

Para evitar la exposición potencial de la mifepristona a un embarazo posterior, se recomienda evitar la concepción durante el siguiente ciclo menstrual. Por lo tanto debe comenzar a tomarse precauciones anticonceptivas fiables lo antes posible tras la administración de mifepristona

Dosificación y Grupo Etario: Grupo etario: Mujeres en edad fértil

Dosificación para cada una de las indicaciones:

1. Interrupción médica del embarazo intrauterino en curso

El método de administración será el siguiente:

Hasta 49 días de amenorrea:

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única, seguido de la administración de un análogo de prostaglandina 36 a 48 horas más tarde; misoprostol 400 microgramos por vía oral, o gemeprost 1 mg por vía vaginal.

Alternativamente, puede también usarse 200 mg de mifepristona en una dosis oral única, seguida 36 a 48 horas más tarde, de la administración del análogo de prostaglandina gemeprost 1 mg por vía vaginal.

Entre 50 y 63 días de amenorrea:

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única, seguido de la administración del análogo de prostaglandina o gemeprost 1 mg por vía vaginal, 36 a 48 horas más tarde.

Alternativamente, puede también usarse 200 mg de mifepristona en una dosis oral única, seguida 36 a 48 horas más tarde, de la administración del análogo de prostaglandina gemeprost 1 mg por vía vaginal.

2. Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la interrupción quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre

200 mg de mifepristona (un comprimido), seguido de la interrupción quirúrgica del embarazo, 36 a 48 horas más tarde (pero no más tarde).

3. Preparación para la acción de los análogos de prostaglandinas en la interrupción del embarazo por razones médicas

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única, 36 a 48 horas antes de la administración programada de prostaglandina, pauta que se repetirá con la frecuencia necesaria.

4. Inducción del parto en la muerte fetal intrauterina

600 mg de mifepristona (es decir, 3 comprimidos de 200 mg cada uno) en una dosis oral única durante dos días consecutivos.

El parto debe inducirse por medio de los métodos habituales en caso de que no se haya iniciado en las 72 horas siguientes a la primera administración de mifepristona

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. Sobre la base del metabolismo del fármaco por CYP3A4, es posible que ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el zumo de pomelo puedan inhibir su metabolismo (aumentando los niveles séricos de mifepristona). Además, rifampicina, dexametasona, la hierba de San Juan y ciertos anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de mifepristona (disminuyendo los niveles séricos de mifepristona).

En base a la información sobre inhibición in vitro, la coadministración de mifepristona puede llevar a un aumento en los niveles séricos de fármacos que son sustrato del CYP3A4. Debido a la lenta eliminación de mifepristona del cuerpo, tal interacción puede observarse durante un periodo prolongado tras su administración. Por lo tanto, deben tomarse precauciones cuando se administre mifepristona con fármacos que son sustrato del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho, entre los que se incluyen algunos fármacos usados en la anestesia general

Efectos Adversos: Trastornos del sistema nervioso:
Raras:

- Dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea (estos efectos gastrointestinales relacionados con el uso de prostaglandinas se han notificado frecuentemente)

Acta No. 27 de 2014

Página 63 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Frecuentes: Molestias uterinas, leves o moderadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Hipersensibilidad: erupción cutánea poco frecuente (0,2%).

Raras: También se han notificado casos aislados de urticaria, eritrodermia, eritema nodoso, necrólisis epidérmica tóxica.

Muy raro: Angioedema

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección tras el aborto. Se han notificado sospechas de infección o infecciones confirmadas (endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria) en menos del 5% de las mujeres.

Muy raras: Se han notificado casos muy raros de shock tóxico mortal o grave causado por patógenos como por *Clostridium sordellii* endometritis o *Escherichia coli*, con o sin fiebre u otros síntomas evidentes de infección, tras un aborto médico con el uso de 200 mg de mifepristona seguido de la administración vaginal no autorizada de comprimidos de misoprostol para uso oral. Los médicos deben conocer esta potencial complicación mortal.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión (0,25%)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Malestar, síntomas vagales (sofocos, mareos, escalofríos) y fiebre.

Trastornos reproductivos y de la mama

Muy frecuentes: Contracciones o espasmos uterinos (del 10 al 45%) en las siguientes horas a la administración de la prostaglandina

Frecuentes: Sangrado abundante que se produce en aproximadamente el 5% de los casos y pueden requerir legrado hemostático en hasta el 1,4% de los casos.

Raras: Se ha notificado con muy poca frecuencia la ruptura uterina tras la toma de la prostaglandina, durante la inducción de la interrupción del embarazo en el segundo trimestre o la inducción del parto en muerte fetal intrauterina durante el tercer trimestre.

Las notificaciones se produjeron especialmente en mujeres multíparas o en mujeres con cicatriz por cesárea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2014008081 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.1.8., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Concepto como nueva entidad química para efectos de la protección del principio activo Mifepristona según el decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, revisada la información allegada por el interesado, recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Mifepristona es un fármaco antiprogestacional y antiglucocorticoide que ejerce sus efectos ginecológicos al ocupar el receptor de progesterona, y estimular la producción de prostaglandinas endógenas, disminuir su metabolismo e incrementar la sensibilidad del endometrio a las mismas.

2. Puede haber variabilidad en la respuesta a Mifepristona dependiendo de la determinación genética de los receptores de progesterona y de la disponibilidad de prostaglandinas.

3. Se requiere el uso complementario de una prostaglandina para mejorar su eficacia.

4. Las indicaciones propuestas por el interesado son aquellos casos de interrupción del embarazo hasta el día 63 a partir de la fecha de la última menstruación en las circunstancias específicas señaladas por la sentencia C-355 de 2006. En Colombia, para dichas indicaciones está aprobado el principio activo misoprostol, el cual a su vez está incluido en el listado general de medicamentos de la Resolución 5521 del 27 de diciembre de 2013 del Ministerio de Salud y Protección Social por medio de la cual se define, aclara y actualiza el Plan

Obligatorio de Salud (POS). Por lo tanto la mifepristona no es absolutamente indispensable.

5. Como lo expresa el interesado, la aprobación de un medicamento implica un alto valor terapéutico, valorado en la relación beneficio/riesgo y beneficio/costo. En el caso de mifepristona, su uso implica la combinación con prostaglandina, lo que no marca una relevancia clínica versus la utilización de misoprostol solo, en las indicaciones propuestas. Además, su uso en casos específicos no disminuye el riesgo del uso inadecuado del medicamento en un país en el cual el aborto (efecto solicitado para mifepristona) no está aprobado legalmente.

6. Tampoco hay relevancia clínica versus la terapia estándar por cuanto si bien la eficacia mejora, las reacciones adversas y los riesgos pueden aumentar al combinar mifepristona más misoprostol. Entre ellos infecciones, sangrado vaginal y choque séptico.

7. Hasta el momento no hay reportes de aumento de reacciones adversas, morbilidad o mortalidad con el uso del producto aprobado para las indicaciones propuestas (misoprostol), de acuerdo con los reportes del Grupo de Farmacovigilancia – Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

Por todo lo anterior, la Sala considera que Mifepristona en el contexto del país no ofrece una ventaja terapéutica en su relación riesgo/beneficio.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. ALFABRIM²

Expediente : 20072482

Radicado : 2014008000

Fecha : 2014/10/24

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

Composición: Cada 1 mL de solución oftálmica contiene brimonidina tartrato 2 mg.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril.

Acta No. 27 de 2014

Página 66 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones : Para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, para el tratamiento de la presión intraocular post operatorio en pacientes sometidos a trabeculoplastia láser.

Contraindicaciones y advertencias: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tartrato de brimonidina o a cualquiera de los componentes de esta medicación, así como en pacientes que se encuentren recibiendo una terapia con medicamentos inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO). Usar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia coronaria o cerebral, fenómeno de raynaud, hipotensión ortostática o tromboanginitis obliterans, pacientes con problemas renales o hepáticos con enfermedades cardiovasculares severas. Embarazo y lactancia. El preservante cloruro de benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos. Estos deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco. El color de los lentes de contacto blandos puede verse afectado.

Interacciones: Aunque no existen estudios específicos de interacción de brimonidina tartrato con otros medicamentos, debe considerarse la posibilidad de aparición de un efecto aditivo o de potenciación cuando se administra junto con depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos). Se debe usar con precaución en pacientes que consuman concomitantemente betabloqueadores (oftálmicos o sistémicos), antihipertensivo o glucósidos cardíacos. Se recomienda que se tomen precauciones en pacientes con tratamientos que afecten el metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes, por ejemplo clorpromazina, metilfenidato o reserpina. Se recomienda precaución cuando se inicie (o se modifique la dosis) de cualquier medicamento sistémico administrado de forma concomitante (independiente de la forma farmacéutica) y que pueda interaccionar con agonistas alfa-adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, antagonistas de receptores adrenérgicos (isoprenalina, pirazosin.)

Vía de administración: Conjuntival.

Posología: Según criterio médico.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora establecer mediante concepto en Acta, la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Posología, Vía de administración e Interacciones para el producto de la referencia, a

Acta No. 27 de 2014

Página 67 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

partir de la información allegada por el interesado, el cual cursa con solicitud de Registro Sanitario nuevo. Cabe notar que este producto contiene cloruro de benzalconio como perseverante.

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

Composición: Cada 1 mL de solución oftálmica contiene brimonidina tartrato 2 mg.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril.

Indicaciones: Para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, para el tratamiento de la presión intraocular post operatorio en pacientes sometidos a trabeculoplastia láser.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tartrato de brimonidina o a cualquiera de los componentes de esta medicación, así como en pacientes que se encuentren recibiendo una terapia con medicamentos inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO).

Precauciones y Advertencias: Usar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia coronaria o cerebral, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboanginitis obliterans, pacientes con problemas renales o hepáticos con enfermedades cardiovasculares severas. Embarazo y lactancia. El preservante cloruro de benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos. Estos deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco. El color de los lentes de contacto blandos puede verse afectado.

Interacciones: Aunque no existen estudios específicos de interacción de brimonidina tartrato con otros medicamentos, debe considerarse la posibilidad de aparición de un efecto aditivo o de potenciación cuando se administra junto con depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos). Se debe usar con precaución en pacientes que consuman concomitantemente beta bloqueadores (oftálmicos o sistémicos), antihipertensivo o glucósidos cardiacos. Se recomienda que se tomen precauciones en pacientes con tratamientos que afecten el metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes, por ejemplo clorpromazina, metilfenidato o reserpina. Se recomienda precaución cuando se inicie (o se modifique la dosis)

de cualquier medicamento sistémico administrado de forma concomitante (independiente de la forma farmacéutica) y que pueda interaccionar con agonistas alfa-adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, antagonistas de receptores adrenérgicos (isoprenalina, pirazosin.)

Vía de administración: Conjuntival.

Posología: Según criterio médico.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

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

3.1.2.2. ZOLESPIRA

Expediente : 20072686
Radicado : 2014009644/14098027
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada frasco vial por 5 mL de solución inyectable contiene ácido zoledrónico monohidrato 4.26 mg equivalente a ácido zoledrónico anhidro 4 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Prevención de eventos esqueléticos relacionados (fracturas patológicas, compresión espinal, radiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con malignidades avanzadas en el hueso. Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (TIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos o a la formulación del producto. Embarazo, lactancia y fertilidad.

- Embarazo: No hay datos adecuados sobre el uso de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal con ácido zoledrónico han

demostrado toxicidad reproductiva. El posible riesgo en humanos se desconoce. No debe utilizarse ácido zoledrónico durante el embarazo.

- Lactancia: No se sabe si el ácido zoledrónico es excretado en la leche humana. El ácido zoledrónico está contraindicado en mujeres que estén lactando
- Fertilidad: Se evaluó el ácido zoledrónico en ratas para conocer los efectos potenciales en la fertilidad de la generación parental y f1. Esto resultó en efectos farmacológicos exagerados que se consideró estaban relacionados con la inhibición de la metabolización del calcio esquelético del compuesto, resultando en hipocalcemia periparturienta, un efecto de la clase de los bisfosfonatos, distocia y la terminación temprana del estudio. Así, estos resultados excluyen la determinación de un efecto definitivo del ácido zoledrónico en la fertilidad del ser humano.

Precauciones: Debe evaluarse a los pacientes antes de la administración de ácido zoledrónico para asegurar que se encuentren adecuadamente hidratados. Debe evitarse una sobrehidratación en el caso de pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Deben monitorearse los parámetros estándar metabólicos relacionados con hipercalcemia, tales como los niveles séricos de calcio, fosfato y magnesio después de comenzar con el tratamiento de ácido zoledrónico. Si ocurre hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, podría requerirse una terapia suplementaria a corto plazo. Los pacientes con hipercalcemia sin tratar generalmente tienen algún grado de afección renal, por lo tanto, debe considerarse un monitoreo cuidadoso de la función renal. Existen otros productos disponibles de ácido zoledrónico como principio activo para indicaciones de osteoporosis y el tratamiento de la enfermedad ósea de paget. Los pacientes que están siendo tratados con ácido zoledrónico no deben tratarse con tales productos o bisfosfonatos de manera concomitante, ya que los efectos combinados de estos agentes se desconocen.

- Insuficiencia renal: los pacientes con tih y evidencia de deterioro en la función renal deben evaluarse adecuadamente considerando si el posible beneficio del tratamiento con el ácido zoledrónico supera al posible riesgo. La decisión de tratar pacientes con metástasis ósea para la prevención de eventos esqueléticos asociados debe considerar que el inicio del efecto del tratamiento es de 2 a 3 meses. Se ha asociado al ácido zoledrónico con informes de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el potencial deterioro en la función renal incluyen la deshidratación, las afecciones renales preexistentes, ciclos múltiples de ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos, así como el uso de otros productos medicinales nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de ácido zoledrónico administrada en más de 15 minutos, aún podría ocurrir un deterioro en la función renal, se ha reportado deterioro renal, progresión a

falla renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o una dosis única de 4 ml de ácido zoledrónico. También ocurren aumentos en la creatinina sérica en algunos pacientes con la administración crónica de ácido zoledrónico a dosis recomendadas para la prevención de eventos esqueléticos relacionados, aunque con menos frecuencia. Se deben evaluar los niveles de creatinina sérica en los pacientes antes de cada dosis de ácido zoledrónico. Después del inicio del tratamiento en pacientes con metástasis ósea con afecciones renales leves a moderadas, se recomiendan dosis menores de ácido zoledrónico. En los pacientes que muestran evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, debe detenerse el tratamiento con ácido zoledrónico. Sólo deberá reanudarse cuando los niveles de creatinina en suero regresen a dentro de 10% de los valores basales. El tratamiento con ácido zoledrónico debe reanudarse a la misma dosis a la que se administró antes de la interrupción del tratamiento. Debido al impacto potencial del ácido zoledrónico en la función renal, la falta de datos de seguridad clínica en pacientes con afección renal severa (en estudios clínicos definidos como creatinina sérica > 400 $\mu\text{mol/l}$ o > 4.5 mg/dl para pacientes con tih y > 265 $\mu\text{mol/l}$ o > 3.0 mg/dl para pacientes con cáncer y metástasis ósea, respectivamente) en la evaluación basal y sólo datos limitados de farmacocinética en pacientes con afecciones renales severas en la evaluación basal (depuración de creatinina < 30 ml/min), no se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con afecciones renales severas.

- Insuficiencia hepática: debido a que sólo hay datos clínicos limitados disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa, no se pueden dar recomendaciones específicas para esta población de pacientes.
- Osteonecrosis mandibular: Se ha reportado osteonecrosis mandibular en pacientes, predominantemente en pacientes con cáncer que recibían tratamiento con productos medicinales que inhiben la reabsorción ósea, como el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos reportados se han asociado con procedimientos dentales, como una extracción dental. Muchos tuvieron signos de infección local, incluyendo osteomielitis. Deben considerarse los siguientes factores de riesgo cuando se evalúe el riesgo individual de desarrollo de osteonecrosis mandibular (ONJ):
 - Potencia de bisfosfonato (riesgo mayor para compuestos muy potentes), ruta de administración (riesgo mayor para la administración parenteral) y dosis acumulativa.
 - Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides y tabaquismo.

- Antecedentes de enfermedad renal, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimiento dental invasivo y prótesis dentales de ajuste deficiente.

Debe considerarse un adecuado examen dental preventivo con el dentista antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos si es posible. Para los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante el tratamiento con bisfosfonatos, una cirugía dental podría exacerbar el procedimiento. Para los pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran que la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis mandibular. El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente con base en la evaluación de beneficios y riesgos de cada individuo.

- Dolor musculoesquelético: en la experiencia post-comercialización, se ha reportado dolor óseo, articular y/o muscular severo y ocasionalmente incapacitante en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido poco frecuentes. El tiempo al inicio de los síntomas varió de un día a varios meses después de comenzar con el tratamiento. La mayoría de los pacientes sintieron alivio de los síntomas después de suspender el tratamiento. Un subgrupo tuvo recurrencia de síntomas cuando se retornó el tratamiento con ácido zoledrónico u otro bisfosfonato.

- Fracturas atípicas de fémur: se han reportado fracturas femorales diafisarias y subtrocantéricas atípicas con el tratamiento de bisfosfonatos, principalmente en pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo para osteoporosis. Estas fracturas transversales o discretamente oblicuas pueden ocurrir en cualquier sección del fémur apenas debajo del trocánter menor o justo arriba de la aparición supracondilar. Estas fracturas ocurren después de un trauma mínimo o nulo y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o en la ingle, con frecuencia asociado a características ultrasonográficas de fracturas por sobrecarga, semanas o meses antes presentaron una fractura femoral completa. Las fracturas con frecuencia son bilaterales, por lo que debe examinarse el fémur contralateral en pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura del eje femoral. También se ha reportado curación deficiente de estas fracturas. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes que se sospecha que tienen alguna fractura de fémur atípica durante la evaluación del paciente, con base en la evaluación individual de riesgos y beneficios. Durante el tratamiento con bisfosfonatos, se debe aconsejar a los pacientes que reporten cualquier dolor de muslo, cadera o ingle. Todos los pacientes que se presenten con estos síntomas deben evaluarse para fractura incompleta del fémur.

- Hipocalcemia: se ha reportado hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han reportado arritmias cardíacas, eventos adversos neurológicos (incluyendo convulsiones, entumecimiento y tetania) como secundario en casos de hipocalcemia severa. Se han reportado casos de hipocalcemia severa que requieran hospitalización. En algunos casos la hipocalcemia puede poner en peligro la vida. Este producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, tiene un contenido prácticamente libre de sodio.

Interacciones: En estudios clínicos, el ácido zoledrónico se administró de manera concomitante con agentes anticancerígenos de uso frecuente, diuréticos, antibióticos y analgésicos sin interacciones clínicamente aparentes. El ácido zoledrónico no muestra una unión apreciable a proteínas en plasma y no inhibe las enzimas p450 humanas in vitro, pero se han realizados estudios de interacción clínica formal. Se aconseja precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, ya que ambos pueden tener un efecto aditivo, resultando en un nivel de calcio sérico menor por periodos más prolongados de lo requerido. Se indica precaución cuando se utiliza ácido zoledrónico con otros productos medicinales potencialmente nefrotóxicos. Debe ponerse atención al hecho de que existe la posibilidad de desarrollar hipomagnesemia durante el tratamiento. En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede aumentarse cuando se utiliza ácido zoledrónico en combinación con talidomida. Se aconseja tener precaución cuando se administra el ácido zoledrónico con productos medicinales antiantagónicos, ya que se ha observado un aumento en la incidencia de ONJ en pacientes tratados de manera concomitante con estos productos medicinales.

Posología: Según criterio médico.

Vía de administración: Infusión intravenosa, previa dilución.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora establecer mediante concepto en Acta, la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Posología, Vía de administración, Interacciones y Condición de Venta para el producto nuevo de la referencia a partir de la información allegada por la peticionaria, el cual cursa en estos momentos con solicitud para la concesión de Registro Sanitario Nuevo. Se solicita además conceptuar acerca del Inserto e Información para prescribir Versión: ENE 2014 – V 0.1 allegados con la presente solicitud.

Acta No. 27 de 2014

Página 73 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Mediante radicado 14098027 el interesado presenta desistimiento de la información para prescribir.

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

Indicaciones: Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con malignidades avanzadas en el hueso. Tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia inducida por tumor (TIH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos o a la formulación del producto. Embarazo, lactancia y fertilidad.

- **Embarazo:** no hay datos adecuados sobre el uso de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal con ácido zoledrónico han demostrado toxicidad reproductiva. El posible riesgo en humanos se desconoce. No debe utilizarse ácido zoledrónico durante el embarazo.

- **Lactancia:** no se sabe si el ácido zoledrónico es excretado en la leche humana. El ácido zoledrónico está contraindicado en mujeres que estén lactando

- **Fertilidad:** se evaluó el ácido zoledrónico en ratas para conocer los efectos potenciales en la fertilidad de la generación parental y f1. Esto resultó en efectos farmacológicos exagerados que se consideró estaban relacionados con la inhibición de la metabolización del calcio esquelético del compuesto, resultando en hipocalcemia peri parturienta, un efecto de la clase de los bisfosfonatos, distocia y la terminación temprana del estudio. Así, estos resultados excluyen la determinación de un efecto definitivo del ácido zoledrónico en la fertilidad del ser humano.

Precauciones: Debe evaluarse a los pacientes antes de la administración de ácido zoledrónico para asegurar que se encuentren adecuadamente hidratados. Debe evitarse una sobre hidratación en el caso de pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Deben monitorearse los parámetros estándar metabólicos relacionados con hipercalcemia, tales como los niveles séricos de calcio, fosfato y magnesio después de comenzar con el tratamiento de ácido zoledrónico. Si ocurre

hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia, podría requerirse una terapia suplementaria a corto plazo. Los pacientes con hipercalcemia sin tratar generalmente tienen algún grado de afección renal, por lo tanto, debe considerarse un monitoreo cuidadoso de la función renal. Existen otros productos disponibles de ácido zoledrónico como principio activo para indicaciones de osteoporosis y el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. Los pacientes que están siendo tratados con ácido zoledrónico no deben tratarse con tales productos o bisfosfonatos de manera concomitante, ya que los efectos combinados de estos agentes se desconocen.

• **Insuficiencia renal:** Los pacientes con TIH y evidencia de deterioro en la función renal deben evaluarse adecuadamente considerando si el posible beneficio del tratamiento con el ácido zoledrónico supera al posible riesgo. La decisión de tratar pacientes con metástasis ósea para la prevención de eventos esqueléticos asociados debe considerar que el inicio del efecto del tratamiento es de 2 a 3 meses. Se ha asociado al ácido zoledrónico con informes de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el potencial deterioro en la función renal incluyen la deshidratación, las afecciones renales preexistentes, ciclos múltiples de ácido zoledrónico y otros bisfosfonatos, así como el uso de otros productos medicinales nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de ácido zoledrónico administrada en más de 15 minutos, aún podría ocurrir un deterioro en la función renal, se ha reportado deterioro renal, progresión a falla renal y diálisis en pacientes después de la dosis inicial o una dosis única de 4 ml de ácido zoledrónico. También ocurren aumentos en la creatinina sérica en algunos pacientes con la administración crónica de ácido zoledrónico a dosis recomendadas para la prevención de eventos esqueléticos relacionados, aunque con menos frecuencia. Se deben evaluar los niveles de creatinina sérica en los pacientes antes de cada dosis de ácido zoledrónico. Después del inicio del tratamiento en pacientes con metástasis ósea con afecciones renales leves a moderadas, se recomienda dosis menores de ácido zoledrónico. En los pacientes que muestran evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, debe detenerse el tratamiento con ácido zoledrónico. Sólo deberá reanudarse cuando los niveles de creatinina en suero regresen a dentro de 10% de los valores basales. El tratamiento con ácido zoledrónico debe reanudarse a la misma dosis a la que se administró antes de la interrupción del tratamiento. Debido al impacto potencial del ácido zoledrónico en la función renal, la falta de datos de seguridad clínica en pacientes con afección renal severa (en estudios clínicos definidos como creatinina sérica > 400 mcmol/l o > 4.5 mg/dl para pacientes con TIH y > 265 mcmol/l o > 3.0 mg/dl para pacientes con cáncer y metástasis ósea, respectivamente) en la evaluación basal y sólo datos limitados de farmacocinética

en pacientes con afecciones renales severas en la evaluación basal (depuración de creatinina <30 ml/min), no se recomienda el uso de ácido zoledrónico en pacientes con afecciones renales severas.

- **Insuficiencia hepática:** debido a que sólo hay datos clínicos limitados disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa, no se pueden dar recomendaciones específicas para esta población de pacientes.

- **Osteonecrosis mandibular:** Se ha reportado osteonecrosis mandibular en pacientes, predominantemente en pacientes con cáncer que recibían tratamiento con productos medicinales que inhiben la reabsorción ósea, como el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibieron quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos reportados se han asociado con procedimientos dentales, como una extracción dental. Muchos tuvieron signos de infección local, incluyendo osteomielitis. Deben considerarse los siguientes factores de riesgo cuando se evalúe el riesgo individual de desarrollo de osteonecrosis mandibular (ONJ):

- Potencia de bisfosfonato (riesgo mayor para compuestos muy potentes), ruta de administración (riesgo mayor para la administración parenteral) y dosis acumulativa.

- Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides y tabaquismo.

- Antecedentes de enfermedad renal, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procedimiento dental invasivo y prótesis dentales de ajuste deficiente.

Debe considerarse un adecuado examen dental preventivo con el dentista antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos si es posible. Para los pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante el tratamiento con bisfosfonatos, una cirugía dental podría exacerbar el padecimiento. Para los pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran que la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis mandibular. El juicio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente con base en la evaluación de beneficios y riesgos de cada individuo.

- **Dolor musculo esquelético:** en la experiencia post-comercialización, se ha reportado dolor óseo, articular y/o muscular severo y ocasionalmente incapacitante en pacientes que toman ácido zoledrónico. Sin embargo, estos informes han sido poco frecuentes. El tiempo al inicio de los síntomas varió de un día a varios meses después de comenzar con el tratamiento. La mayoría de los pacientes sintieron alivio de los síntomas después de suspender el tratamiento. Un subgrupo tuvo recurrencia de síntomas cuando se retornó el tratamiento con ácido zoledrónico u otro bisfosfonato.
- **Fracturas atípicas de fémur:** se han reportado fracturas femorales diafisarias y subtrocantéricas atípicas con el tratamiento de bisfosfonatos, principalmente en pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo para osteoporosis. Estas fracturas transversales o discretamente oblicuas pueden ocurrir en cualquier sección del fémur apenas debajo del trocánter menor o justo arriba de la aparición supracondilar. Estas fracturas ocurren después de un trauma mínimo o nulo y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o en la ingle, con frecuencia asociado a características ultrasonográficas de fracturas por sobrecarga, semanas o meses antes presentaron una fractura femoral completa. Las fracturas con frecuencia son bilaterales, por lo que debe examinarse el fémur contralateral en pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura del eje femoral. También se ha reportado curación deficiente de estas fracturas. Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes que se sospecha que tienen alguna fractura de fémur atípica durante la evaluación del paciente, con base en la evaluación individual de riesgos y beneficios. Durante el tratamiento con bisfosfonatos, se debe aconsejar a los pacientes que reporten cualquier dolor de muslo, cadera o ingle. Todos los pacientes que se presenten con estos síntomas deben evaluarse para fractura incompleta del fémur.
- **Hipocalcemia:** se ha reportado hipocalcemia en pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se han reportado arritmias cardíacas, eventos adversos neurológicos (incluyendo convulsiones, entumecimiento y tetania) como secundario en casos de hipocalcemia severa. Se han reportado casos de hipocalcemia severa que requieran hospitalización. En algunos casos la hipocalcemia puede poner en peligro la vida. Este producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, tiene un contenido prácticamente libre de sodio.

Interacciones: En estudios clínicos, el ácido zoledrónico se administró de manera concomitante con agentes anticancerígenos de uso frecuente, diuréticos, antibióticos y analgésicos sin interacciones clínicamente aparentes. El ácido zoledrónico no muestra una unión apreciable a proteínas en plasma y no inhibe las enzimas p450 humanas in vitro, pero se han realizados estudios de interacción clínica formal. Se aconseja precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglucósidos, ya que ambos pueden tener un efecto aditivo, resultando en un nivel de calcio sérico menor por periodos más prolongados de lo requerido. Se indica precaución cuando se utiliza ácido zoledrónico con otros productos medicinales potencialmente nefrotóxicos. Debe ponerse atención al hecho de que existe la posibilidad de desarrollar hipomagnesemia durante el tratamiento. En pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede aumentarse cuando se utiliza ácido zoledrónico en combinación con talidomida. Se aconseja tener precaución cuando se administra el ácido zoledrónico con productos medicinales antiantogénicos, ya que se ha observado un aumento en la incidencia de ONJ en pacientes tratados de manera concomitante con estos productos medicinales.

Vía de administración: Infusión intravenosa, previa dilución.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe enviar la información correspondiente a la Dosificación específica para la indicación aprobada, ajustar el inserto y la Información para prescribir y reenviarlo para su evaluación.

3.1.2.3. CONJUGENT® 0.3% - SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20071646

Radicado : 2013151582

Fecha : 2014/10/24

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

Composición: Gentamicina sulfato equivalente a Gentamicina base 3,0 mg por cada 1 mL de solución oftálmica.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Antimicrobiano y antiinflamatorio indicado en el tratamiento de la inflamación ocular cuando se juzga necesario el uso concurrente de un agente antimicrobiano. Recomendado también para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas que involucran las estructuras superficiales del ojo cuando se sospecha, anticipa o confirma la presencia de infecciones bacterianas sensibles a gentamicina como: conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis, miebomitis aguda y dacriocistitis. Gentamicina está indicada para las úlceras producidas por pseudomonas. Si la infección responde al tratamiento infeccioso, entonces se sugiere la adición de un agente antiinflamatorio para reducir al mínimo la fibrosis y la cicatriz de la córnea.

Contraindicaciones: Gentamicina está contraindicada en casos de queratitis causada por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, infecciones por mycobacterium o por hongos, tracoma o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula. El uso de gentamicina de manera concomitante con preparaciones que contengan corticoides, está contraindicado después de la extracción de cuerpos extraños de la córnea. Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglucósidos tratamiento previo o concomitante con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos, recién nacidos, ancianos, embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

Precauciones: Gentamicina oftálmica sólo deberá ser aplicada por la vía de administración indicada. No se debe inyectar por vía subconjuntival o aplicarse directamente dentro de la cámara anterior del ojo.

Si no se obtiene una respuesta clínica rápidamente con el uso de gentamicina, se recomienda hacer una evaluación más profunda.

Pueden ser necesarios los cultivos de los párpados y pruebas de sensibilidad patógena si las señales y/o síntomas persisten o recurren, aun cuando se ha cumplido con el curso del tratamiento recomendado para este producto.

No se recomienda asociar gentamicina con un antiinflamatorio como tratamiento inicial en el manejo de las úlceras corneales bacterianas que pueden ser causadas por pseudomonas aeruginosa, ya que son enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica y se ha demostrado una ocurrencia de perforación con el uso de esteroides tópicos. Por ello se aconseja usar sólo un agente antiinfeccioso.

El uso prolongado de gentamicina, como de cualquier antibiótico tópico, puede causar proliferación excesiva de microorganismos no susceptibles y de hongos. De ocurrir esto o si se presenta irritación o hipersensibilidad a gentamicina, deberá suspenderse su uso e iniciar un tratamiento adecuado. Se ha demostrado alergenidad cruzada entre los aminoglucósidos.

Para evitar la contaminación o infecciones cruzadas, no se deberá utilizar el mismo frasco de gentamicina para el tratamiento de infecciones oculares u óticas. La solución puede contaminarse si el extremo del aplicador toca cualquier superficie. El uso del mismo frasco por más de una persona puede contribuir a la propagación de la infección. Este producto contiene como preservante cloruro de benzalconio. El cloruro de benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos, por lo cual, estos deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco. La seguridad y eficacia de la gentamicina en niños menores de 8 años no han sido establecidas. La seguridad del uso de gentamicina durante el embarazo no ha sido establecida. Gentamicina no debe utilizarse en mujeres embarazadas, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo al feto. Se desconoce si los componentes de la solución de gentamicina se excretan en la leche humana. Se recomienda considerar la suspensión de la lactancia mientras la madre esté usando este producto. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre gentamicina en mujeres lactantes.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora establecer mediante concepto en Acta, la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias y Condición de venta para el producto de la referencia, a partir de la información allegada por el interesado, el cual cursa con solicitud de Registro Sanitario nuevo. Cabe hacer notar que este producto contiene cloruro de benzalconio como preservante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no es adecuada por cuanto no se ajusta a la información aprobada para otros productos con igual principio activo y forma farmacéutica, por lo tanto se recomienda ajustarla a lo anterior, revisar la redacción y reenviarlo para su evaluación.

Acta No. 27 de 2014

Página 80 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. BERIGLOBINA – P BERIGLOBINA P X 2 mL INYECTABLE

Expediente : 49642
Radicado : 2014123571
Fecha : 2014/09/25
Interesado : Biotoscana S.A.
Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición:

Beriglobina - P: Cada vial por 5 mL contiene 800 mg de inmunoglobulina humana normal

Beriglobina P X 2 mL inyectable: Cada vial por 2 mL contiene 320 mg de inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Beriglobina - P :
Caja con frasco vial por 5 mL
Jeringa prellena por 5 mL

Beriglobina P x 2 ml inyectable
Caja con frasco vial por 2 mL
Jeringa prellena por 2 mL

Indicaciones: Inmunoterapia no específica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas.

Precauciones y Advertencias:

No inyecte de forma intravascular. Si la Beriglobina P se administra de forma accidental en un vaso sanguíneo, los pacientes pudieran desarrollar shock o eventos

Acta No. 27 de 2014

Página 81 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tromboembólicos. Cuando se administra por vía intramuscular, se recomienda garantizar mediante aspiración que no se ha penetrado ningún vaso.

Los pacientes deben monitorearse de cerca y ser observados de manera cuidadosa por cualquier evento adverso a lo largo del periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes que recibieron inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raros casos, cuando el producto es cambiado o cuando el tratamiento ha sido interrumpido por más de ocho semanas.

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA y estos pacientes deben tratarse con precaución.

Rara vez, la Beriglobina P puede inducir una caída en la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado el tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Las complicaciones potenciales pueden a menudo evitarse garantizando que

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando primero el producto lentamente;
- Los pacientes sean monitoreados cuidadosamente por cualquier síntoma a lo largo del periodo de infusión. En particular, los pacientes deben ser monitoreados durante la primera infusión y durante la primera hora posterior con el fin de detectar las reacciones adversas potenciales en las siguientes situaciones:
 - Los pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal,
 - Los pacientes cambiados de un producto alternativo, o
 - Cuando ha pasado un período largo desde la infusión previa.

Todos los demás pacientes deben ser observados por al menos 20 minutos después de la administración.

En sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica, la administración tiene que interrumpirse inmediatamente. En caso de shock, se tienen que aplicar los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock.

Eventos tromboembólicos relacionados con la terapia de sustitución subcutánea:

El uso subcutáneo de altas dosis de inmunoglobulinas para terapia de sustitución (por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia primaria) se ha asociado a los eventos tromboembólicos venosos y arteriales incluyendo infarto al miocardio, infarto cerebral, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Se debe tener cuidado en la

prescripción de Beriglobina para terapia de sustitución subcutánea en dichos pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y un historial de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con desórdenes trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea). Estos pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta del aire, dolor e inflamación de un miembro, déficits neurológicos focales y dolor de pecho y se les debe aconsejar ponerse en contacto con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Dichos pacientes deben encontrarse lo suficientemente hidratados antes de usar Beriglobina.

Información importante acerca de algunos excipientes especiales de Beriglobina P:

Este medicamento contiene hasta 110 mg de sodio por dosis (peso corporal 75 kg) si se aplica la dosis diaria máxima (11.25 g = 70.3 ml). Para tomarse en consideración en pacientes en una dieta de control de sodio.

Reacciones adversas: Efectos no deseables

En un estudio clínico con la administración subcutánea en 60 pacientes, se reportaron los siguientes efectos no deseables.

Se usaron las siguientes categorías estándares de frecuencia:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $<1/10$
No común	$\geq 1/1,000$ y $<1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ y $<1/1,000$
Muy raro	$< 1/10,000$ (incluyendo casos únicos reportados)

- Reacciones locales en el sitio de inyección/infusión:
Muy común: Inflamación, mialgia, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, moretones o sarpullido.
La frecuencia se rechaza muy rápidamente dentro de las primeras diez infusiones, cuando los pacientes se adaptan al tratamiento por vía subcutánea. (En los pacientes del estudio que fueron tratados con inmunoglobulina subcutánea por años antes del estudio, no se reportaron reacciones en el sitio de inyección).
- Desórdenes del sistema inmune:
En casos únicos: Reacciones alérgicas incluyendo caída en la presión arterial.
- Desórdenes generales:

En casos únicos: Reacciones generalizadas tales como escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, malestar, dolor moderado de espalda, síncope, mareo, sarpullido, bronco espasmo.

Las reacciones adversas reportadas derivadas de la vigilancia post comercialización son similares a las reacciones que también se han observado durante los estudios clínicos. Además, lo siguiente se ha reportado durante la vigilancia post comercialización:

- **Desórdenes del sistema inmune:**
Las reacciones alérgicas/anafilácticas incluyendo disnea, reacciones cutáneas, en casos aislados alcanzando hasta un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad en la administración previa
Desórdenes generales
Las reacciones generalizadas tales como náuseas, vómito, artralgia
- **Desórdenes cardiovasculares:**
Las reacciones cardiovasculares particularmente si el producto ha sido inyectado involuntariamente de manera intravascular.
- **Desórdenes vasculares asociados con la terapia de sustitución subcutánea:**
Hay informes de pacientes que han sido tratados por vía subcutánea con altas dosis de inmunoglobulinas para la terapia de sustitución (por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia primaria) de eventos tromboembólicos venosos o arteriales incluyendo infarto al miocardio, infarto cerebral, trombosis de vena profunda y embolismo pulmonar.

Para consultar mayor información sobre el riesgo de enfermedades infecciosas.

Interacciones: Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de la inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo menos seis semanas y de hasta tres meses la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y vacunas de varicela. Después de la administración de Beriglobina P, un intervalo de por lo menos tres meses debe transcurrir antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso de sarampión, esta afectación puede persistir hasta por un año. Por lo tanto, los pacientes que reciban una vacuna de sarampión deben haber revisado su estatus de anticuerpos.

Interferencia con prueba serológica:

Se debe considerar que cuando los resultados de la prueba serológica se interpretan, la elevación transitoria de anticuerpos transferidos de manera pasiva después de la inyección de inmunoglobulina puede resultar en la confusión de los resultados de la prueba positiva.

La transmisión pasiva de anticuerpos para antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B y D, puede interferir en algunas pruebas serológicas para alo-anticuerpos de célula roja (por ejemplo, prueba de Coombs).

Dosificación y grupo etario:

Posología:

La dosificación e intervalos de infusión dependen de la indicación.

Terapia de reemplazo:

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

La dosificación puede necesitar individualizarse para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y la respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se proporcionan como una guía.

El régimen de dosificación usando la vía subcutánea debe alcanzar un nivel de plasma sostenido de IgG. Podría requerirse una dosis de carga de al menos 0.2 a 0.5 g/kg (1.3 a 3.1 ml/kg) de peso corporal; dividida en varios días con una dosis diaria máxima de 0.1 a 0.15 g/kg de peso corporal y tal y como le indique su médico tratante. Después de que se han alcanzado los niveles de IgG en estado estable, se administran las dosis de mantenimiento en intervalos repetidos, de manera ideal por semana, para alcanzar una dosis mensual acumulada de aproximadamente 0.4 a 0.8 g/kg (2.5 a 5 ml/kg) de peso corporal.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse con el fin de ajustar la dosis e intervalo de dosificación.

Profilaxis de Hepatitis A:

El producto debe administrarse a través de la vía intramuscular.

- La profilaxis a corto plazo en viajeros quienes tienen menos de 2 semanas antes de la posible exposición:

Para permanencias en áreas endémicas de menos de 3 meses, una dosis de 0.003 a 0.004 g/kg (0.02 ml/kg) de peso corporal se recomienda administrarse de forma intramuscular. Se puede administrar Beriglobina P en combinación con la vacuna contra Hepatitis A, aunque en diferentes sitios del cuerpo.

La profilaxis de la Hepatitis A en personas expuestas a menos de 2 semanas antes: 0.003 a 0.004 g/kg (0.02 ml/kg) de peso corporal administrados de forma intramuscular

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Indicaciones: Inmunoterapia no específica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas.

Precauciones y Advertencias:

No inyecte de forma intravascular. Si la Beriglobina P se administra de forma accidental en un vaso sanguíneo, los pacientes pudieran desarrollar shock o eventos tromboembólicos. Cuando se administra por vía intramuscular, se recomienda garantizar mediante aspiración que no se ha penetrado ningún vaso.

Los pacientes deben monitorearse de cerca y ser observados de manera cuidadosa por cualquier evento adverso a lo largo del periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes que recibieron inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raros casos, cuando el producto es cambiado o cuando el tratamiento ha sido interrumpido por más de ocho semanas.

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. Éstas pueden ocurrir en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA y estos pacientes deben tratarse con precaución.

Rara vez, la Beriglobina P puede inducir una caída en la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado el tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Las complicaciones potenciales pueden a menudo evitarse garantizando que

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando primero el producto lentamente;
- Los pacientes sean monitoreados cuidadosamente por cualquier síntoma a lo largo del periodo de infusión. En particular, los pacientes deben ser monitoreados durante la primera infusión y durante la primera hora posterior con el fin de detectar las reacciones adversas potenciales en las siguientes situaciones:
 - Los pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal,
 - Los pacientes cambiados de un producto alternativo, o
 - Cuando ha pasado un período largo desde la infusión previa.

Todos los demás pacientes deben ser observados por al menos 20 minutos después de la administración.

En sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica, la administración tiene que interrumpirse inmediatamente. En caso de shock, se tienen que aplicar los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock.

Eventos tromboembólicos relacionados con la terapia de sustitución subcutánea:

El uso subcutáneo de altas dosis de inmunoglobulinas para terapia de sustitución (por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia primaria) se ha asociado a los eventos tromboembólicos venosos y arteriales incluyendo infarto al miocardio, infarto cerebral, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Se debe tener cuidado en la prescripción de Beriglobina para terapia de sustitución subcutánea en dichos pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y un historial de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con desórdenes trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad sanguínea). Estos pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos

tromboembólicos incluyendo falta del aire, dolor e inflamación de un miembro, déficits neurológicos focales y dolor de pecho y se les debe aconsejar ponerse en contacto con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Dichos pacientes deben encontrarse lo suficientemente hidratados antes de usar Beriglobina.

Información importante acerca de algunos excipientes especiales de Beriglobina P:

Este medicamento contiene hasta 110 mg de sodio por dosis (peso corporal 75 kg) si se aplica la dosis diaria máxima (11.25 g = 70.3 ml). Para tomarse en consideración en pacientes en una dieta de control de sodio.

Reacciones adversas: Efectos no deseables

En un estudio clínico con la administración subcutánea en 60 pacientes, se reportaron los siguientes efectos no deseables.

Se usaron las siguientes categorías estándares de frecuencia:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $<1/10$
No común	$\geq 1/1,000$ y $<1/100$
Raro	$\geq 1/10,000$ y $<1/1,000$
Muy raro	$< 1/10,000$ (incluyendo casos únicos reportados)

- **Reacciones locales en el sitio de inyección/infusión:**
Muy común: Inflamación, mialgia, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, moretones o sarpullido.
La frecuencia se rechaza muy rápidamente dentro de las primeras diez infusiones, cuando los pacientes se adaptan al tratamiento por vía subcutánea. (En los pacientes del estudio que fueron tratados con inmunoglobulina subcutánea por años antes del estudio, no se reportaron reacciones en el sitio de inyección).
- **Desórdenes del sistema inmune:**
En casos únicos: Reacciones alérgicas incluyendo caída en la presión arterial.
- **Desórdenes generales:**
En casos únicos: Reacciones generalizadas tales como escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, malestar, dolor moderado de espalda, síncope, mareo, sarpullido, bronco espasmo.

Las reacciones adversas reportadas derivadas de la vigilancia post comercialización son similares a las reacciones que también se han observado durante los estudios clínicos. Además, lo siguiente se ha reportado durante la vigilancia post comercialización:

- **Desórdenes del sistema inmune:**
Las reacciones alérgicas/anafilácticas incluyendo disnea, reacciones cutáneas, en casos aislados alcanzando hasta un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad en la administración previa Desórdenes generales
Las reacciones generalizadas tales como náuseas, vómito, artralgia
- **Desórdenes cardiovasculares:**
Las reacciones cardiovasculares particularmente si el producto ha sido inyectado involuntariamente de manera intravascular.
- **Desórdenes vasculares asociados con la terapia de sustitución subcutánea:**
Hay informes de pacientes que han sido tratados por vía subcutánea con altas dosis de inmunoglobulinas para la terapia de sustitución (por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia primaria) de eventos tromboembólicos venosos o arteriales incluyendo infarto al miocardio, infarto cerebral, trombosis de vena profunda y embolismo pulmonar.

Para consultar mayor información sobre el riesgo de enfermedades infecciosas.

Interacciones: Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de la inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo menos seis semanas y de hasta tres meses la eficacia de vacunas de virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y vacunas de varicela. Después de la administración de Beriglobina P, un intervalo de por lo menos tres meses debe transcurrir antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso de sarampión, esta afectación puede persistir hasta por un año. Por lo tanto, los pacientes que reciban una vacuna de sarampión deben haber revisado su estatus de anticuerpos.

Interferencia con prueba serológica:

Se debe considerar que cuando los resultados de la prueba serológica se interpretan, la elevación transitoria de anticuerpos transferidos de manera pasiva después de la inyección de inmunoglobulina puede resultar en la confusión de los resultados de la prueba positiva.

La transmisión pasiva de anticuerpos para antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B y D, puede interferir en algunas pruebas serológicas para al-anticuerpos de célula roja (por ejemplo, prueba de Coombs).

Dosificación y grupo etario:

Posología:

La dosificación e intervalos de infusión dependen de la indicación.

Terapia de reemplazo:

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

La dosificación puede necesitar individualizarse para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y la respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se proporcionan como una guía.

El régimen de dosificación usando la vía subcutánea debe alcanzar un nivel de plasma sostenido de Ing. Podría requerirse una dosis de carga de al menos 0.2 a 0.5 g/kg (1.3 a 3.1 ml/kg) de peso corporal; dividida en varios días con una dosis diaria máxima de 0.1 a 0.15 g/kg de peso corporal y tal y como le indique su médico tratante. Después de que se han alcanzado los niveles de Ing. en estado estable, se administran las dosis de mantenimiento en intervalos repetidos, de manera ideal por semana, para alcanzar una dosis mensual acumulada de aproximadamente 0.4 a 0.8 g/kg (2.5 a 5 ml/kg) de peso corporal.

Los niveles mínimos de Ing. deben medirse con el fin de ajustar la dosis e intervalo de dosificación.

Profilaxis de Hepatitis A:

El producto debe administrarse a través de la vía intramuscular.

- La profilaxis a corto plazo en viajeros quienes tienen menos de 2 semanas antes de la posible exposición:

Para permanencias en áreas endémicas de menos de 3 meses, una dosis de 0.003 a 0.004 g/kg (0.02 ml/kg) de peso corporal se recomienda administrarse de forma

intramuscular. Se puede administrar Beriglobina P en combinación con la vacuna contra Hepatitis A, aunque en diferentes sitios del cuerpo.

La profilaxis de la Hepatitis A en personas expuestas a menos de 2 semanas antes: 0.003 a 0.004 g/kg (0.02 ml/kg) de peso corporal administrados de forma intramuscular

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.2. NIULIVA 250[®] UI/mL

Expediente : 20075627
Radicado : 2014041688/2014125880
Fecha : 2014/09/30
Fabricante : Instituto Grifols, S.A.
Interesado : Grifols Colombia LTDA

Composición: Cada mL contiene inmunoglobulina humana anti hepatitis B 250 UI.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Presentaciones comerciales: Niuliva 600 UI/2,4 ml
Niuliva 1.000 UI/4 ml
Niuliva 5.000 UI/20 ml
Niuliva 10.000 UI/40 ml

Indicaciones: Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).
- En pacientes en hemodiálisis, hasta que la vacunación se haga efectiva.
- En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua dado el continuo riesgo de ser infectados por hepatitis B

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas

Precauciones y advertencias:

- Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

En recién nacidos y niños hasta el periodo de destete, la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada todavía y la administración de Niuliva puede desencadenar efectos graves. Cuando se considera apropiado el tratamiento a recién nacidos y niños (especialmente hasta el periodo de destete), se debe ejercer con mucha precaución antes y durante la administración de Niuliva debido a la cantidad de sorbitol que contiene el producto. Esto es especialmente importante cuando se necesita administrar más de una dosis para conseguir el título de anticuerpos de protección.

Para todos los pacientes, en el caso de que se hubiera administrado incorrectamente y se sospeche de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y a estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Se han asociado complicaciones tromboembólicas al uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico.

Frecuentemente deben monitorizarse los niveles de anticuerpos anti-HBs séricos de los pacientes regularmente.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en "4.10.

Dosificación y grupo etario”. Los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados y estar bajo control médico por si apareciera algún síntoma durante la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- En el caso de velocidad de perfusión elevada.
- En pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes sometidos a terapia con IgIV, especialmente en pacientes con predisposición a un fallo renal agudo o aquéllos que presentan insuficiencia renal. Se aconseja controlar la función renal antes de la administración de Niuliva y a intervalos adecuados después de la administración. En caso de insuficiencia renal, se determinará según juicio clínico si la velocidad de perfusión de Niuliva debe reducirse o suspenderse.

Tras la administración de IgIV se han notificado casos de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI). Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados por si aparecieran reacciones adversas pulmonares.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Niuliva contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas tras la administración de hemoderivados que contengan IgA. El médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con Niuliva frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina.

Ante la sospecha de reacción alérgica o anafiláctica se suspenderá inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deberán seguirse los protocolos médicos actuales para su tratamiento.

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl. Este síndrome puede darse con más frecuencia asociado a altas dosis de Niuliva (10.000 UI/kg)

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos, pudiendo actuar como hemolisinas e inducir a la aglutinación in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulinas, causando una reacción antiglobulina directa positiva (test de Coombs) y, en raras ocasiones, una hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras el tratamiento con IgIV debido a una mayor captación de glóbulos rojos. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras un tratamiento con altas dosis de Niuliva.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume así mismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Niuliva a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y n° de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 27 de 2014

Página 94 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda.

Raramente, la inmunoglobulina humana puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

Tras la administración de inmunoglobulina humana se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas pasajeras.

Se han observado incrementos del nivel de creatinina en suero y/o fallo renal agudo.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas:

La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes criterios:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Frecuencia de reacciones adversas (RA) en estudios clínicos con Niuliva.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
---	------------------	------------

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente

Población pediátrica:

En los estudios clínicos previos o actuales realizados con Niuliva no se incluyeron niños. Se espera que las mismas reacciones adversas mencionadas para los adultos puedan observarse en la población pediátrica

Interacciones:

La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune a vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela durante un periodo de hasta 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de por lo menos 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana antihepatitis B debe ser administrada tres o cuatro semanas después de la vacunación con tales vacunas de virus vivos atenuados; en el caso que la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B sea necesaria dentro de las tres o cuatro semanas después de la vacunación, una revacunación deberá realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B.

Interferencia con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs)

Dosificación y grupo etario: Posología

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores:

En adultos:

2.000 - 10.000 UI/mes para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes ADN-VHB negativos.

En niños:

La posología deberá ser ajustada en función de la superficie corporal, en base a 10.000 UI/1,73 m².

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI, dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente entre 24 - 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg con un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. La administración de inmunoglobulina antihepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B está fuertemente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede administrarse el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua, puede considerarse la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mUI/ml.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008066 generado por concepto del Acta No. 11 de 2014 segunda parte, numeral 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto no allego la caracterización fisicoquímica y biológica del producto, el procedimiento de fabricación, datos de pureza, estudios inmunológicos y estudios preclínicos con su propia formulación.

3.1.3.3. RESTICELL

Expediente : 20083006
Radicado : 2014125590 / 2014158038
Fecha : 2014/09/30
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano
Fabricante : Intas Biopharmaceuticals LTD.

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

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Presentaciones comerciales:

Resticell: Rituximab solución concentrada para infusión 100 mg

Resticell: Rituximab solución concentrada para infusión 500 mg

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir radicada bajo el número de la referencia.

Mediante radicado 2014125590 / 2014158038 el interesado desiste de la solicitud de evaluación farmacológica del producto con expediente 20083006, radicado 2014125590 del 30/09/2014 y su alcance con número de radicado 2014140142 del 28/10/2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2014125590 / 2014158038 y procede de conformidad.

3.1.3.4. FABRAZYME® 5 mg

Expediente : 19951125
Radicado : 2014058629/2014126691/14088137
Fecha : 2014/10/02
Fabricante : Genzyme Corporation- Hospira INC.
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco ampolla contiene agalsidasa beta 5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008734, generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.6., en el sentido de indicar que no hay lugar a la solicitud de actualización o inclusión de la contraindicación “Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto”, porque en los documentos que se presentaron mediante radicado 2014058629, para el concepto de la evaluación farmacológica para renovación ya estaba incluida esta frase (Folio No. 4 correspondiente al formulario, Folio No. 1468, correspondiente al inserto).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado incluyó en las Contraindicaciones del producto Hipersensibilidad, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.4., en el

sentido de recomendar continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

3.1.3.5. FABRAZYME® 35 mg

Expediente : 19951126
Radicado : 2014058624/2014126693/14088138
Fecha : 2014/10/02
Fabricante : Genzyme Corporation- Hospira INC
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 35 mg de agalsidasa beta.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con la enfermedad de fabry.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008733, generado por concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.5., en el sentido de indicar que no hay lugar a la solicitud de actualización o inclusión de la contraindicación “Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto”, porque en los documentos que se presentaron mediante radicado 2014058624, para el concepto de la evaluación farmacológica para renovación ya estaba incluida esta frase (Folio No. 4 correspondiente al formulario, Folio No. 1468, correspondiente al inserto).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado incluyó en las Contraindicaciones del producto Hipersensibilidad, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.5., en el sentido de recomendar continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

**3.1.3.6. HEPANIR 1000 UI/mL
HEPANIR 5000UI/mL**

Expediente : 20082692

Acta No. 27 de 2014

Página 100 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014121380
Fecha : 2014/09/22
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Nirma Limited

Composición:

Hepanir 1000 UI/mL: Cada mL contiene heparina sódica BP 1000 U.I.
Hepanir 5000 UI/mL: Cada mL contiene heparina sódica BP 5000 U.I.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Vial de vidrio tipo I por de 5 ml.

Indicaciones: Terapia anticoagulante en profilaxis y tratamiento de trombosis venosa y su extensión; régimen de dosis baja para prevención de trombosis de vena profunda posoperatoria y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía abdomino torácica mayor o que, por otras razones, están en riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica. Profilaxis y tratamiento del embolismo pulmonar; fibrilación auricular con embolización; prevención de coágulos en coagulopatías arteriales y de consumo (coagulaciones intravasculares diseminadas); prevención de coágulos en las arterias y cirugía cardíaca; profilaxis y tratamiento de embolismo arterial periférico. La heparina también puede utilizarse como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea y procedimientos de diálisis y en muestras de sangre para exámenes de laboratorio.

Contraindicaciones:

La Heparina Sódica no debe utilizarse en pacientes con las siguientes condiciones.

- Trombocitopenia severa
- Cuando no puede realizarse pruebas de coagulación de la sangre adecuadas, por ejemplo, tiempo de coagulación de sangre entera, tiempo de tromboplastina parcial, etc. a intervalos apropiados (esta contraindicación se refiere a la dosis completa de heparina; usualmente no existe necesidad de monitorear los parámetro de coagulación en pacientes que están recibiendo heparina a dosis bajas)
- Estado de hemorragia activa no controlada, excepto cuando se produce por coagulación intravascular diseminada.

Precauciones y Advertencias:

Acta No. 27 de 2014

Página 101 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Generales: En caso de Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH).

Resistencia a Heparina:

Se ha encontrado frecuentemente aumento de la resistencia a la Heparina en casos de fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones que tienen tendencias hacia la trombosis, infarto de miocardio, cáncer y pacientes postquirúrgicos.

Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia en algunos pacientes, específicamente en mujeres mayores de 60 años de edad.

Pruebas de Laboratorio: se recomiendan conteo periódico de plaquetas, hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces durante todo el curso de la terapia con heparina, sin importar la vía de administración.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: No se ha realizado ningún estudio a largo plazo con animales para evaluar el potencial carcinogénico de la heparina. Además, no se ha realizado ningún estudio en animales sobre la reproducción con relación a la mutagénesis o deterioro de la fertilidad.

Embarazo: Efectos teratogénicos-Categoría C de embarazo. No se ha realizado estudios sobre la reproducción en animales con Heparina Sódica. También se desconoce si la Heparina Sódica puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas o pueda afectar la capacidad de reproducción. La Heparina Sódica debe administrarse a una mujer embarazada únicamente si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos: La heparina no cruza la barrera de la placenta.

Madres lactantes: La heparina no se distribuye en la leche materna.

Uso geriátrico: Se ha reportado mayor incidencia de hemorragias en pacientes de más de 60 años de edad, especialmente mujeres. Los estudios clínicos indican que dosis bajas de heparina pueden ser indicadas en estas pacientes.

Advertencias:

Errores fatales de medicación:

No utilice Heparina Sódica Inyectable como “solución de sellado de catéteres”. La Heparina Sódica Inyectable se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina, incluidos viales que contienen solución muy concentrada

de 10.000 unidades en 1 ml. Se han presentado hemorragias fatales en pacientes pediátricos debidos a errores de medicación en los que los viales de Heparina Sódica Inyectable de 1 ml fueron confundidos con viales de 1 ml de “solución de sellado de catéteres”. Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección del vial correcto antes de la administración del medicamento.

Hipersensibilidad: Los pacientes con hipersensibilidad documentada a la heparina deberán recibir únicamente el medicamento en situaciones que claramente amenazan la vida.

Hemorragia: Puede presentarse hemorragia virtualmente en cualquier lugar en pacientes que estén recibiendo heparina. Una caída inexplicada de los hematocritos, de la presión sanguínea o cualquier otro síntoma inexplicable deberán conllevar a considerar la posibilidad de un evento hemorrágico serio.

La Heparina Sódica debe utilizarse con extrema precaución en estados patológicos en los que exista aumento de peligro de hemorragia. Algunas condiciones en las que existe mayor peligro de hemorragia son:

Cardiovasculares: Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa.

Quirúrgica: durante e inmediatamente después de (a) punción lumbar o anestesia espinal o (b) cirugía mayor, especialmente del cerebro, la medula espinal o los ojos.

Hematológicas: Condiciones asociadas con aumento de las tendencias a hemorragias, tales como hemofilia, trombocitopenia y algunas purpuras vasculares.

Gastrointestinales: Lesiones ulcerativas y drenaje continuo del tubo del estómago o el intestino delgado.

Otras: Menstruación, enfermedad hepática con deterioro de la hemostasia.

Pruebas de coagulación: Cuando la Heparina Sódica se administra en cantidades terapéuticas, la dosis debe regularse mediante pruebas de coagulación de sangre frecuentes. Si la prueba de coagulación se prolonga indebidamente o si ocurre hemorragia, deberá interrumpirse inmediatamente la heparina sódica.

Trombocitopenia: La trombocitopenia se ha reportado en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. El conteo de plaquetas debe obtenerse al inicio del tratamiento y periódicamente durante la administración de la heparina. La trombocitopenia leve (conteo mayor de $100.000/\text{mm}^3$) puede permanecer

estable o revertirse incluso si se continúa con la heparina. Sin embargo, la trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los $100.000/\text{mm}^3$ o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse, y si es necesario, administrarse un anticoagulante alterno.

Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombosis y Trombocitopenia Inducida por Heparina (TTIH): La Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) es una reacción seria mediada por anticuerpos que se produce de la agregación irreversible de las plaquetas. La TIH puede progresar hasta el desarrollo de trombosis venosa y arterial, una condición llamada Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH). Los eventos tromboticos pueden también ser la presentación inicial de TTIH. Estos eventos tromboembólicos serios incluyen trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, trombosis de vena cerebral, isquemia de las extremidades, apoplejía, infarto de miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis cutánea, gangrena en las extremidades que pueden conllevar a amputación y posiblemente a la muerte. La trombocitopenia de cualquier grado debe monitorearse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los $100.000/\text{mm}^3$ o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse inmediatamente y, considerarse anticoagulantes alternos, si los pacientes requieren continuar con la anticoagulación.

Inicio tardío de TIH y TTIH: Puede ocurrir Trombocitopenia Inducida por Heparina y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina hasta varias semanas después de la interrupción del tratamiento con Heparina. Los pacientes que presentan trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de Heparina deberán evaluarse para determinar si existe TIH y TTIH.

Toxicidad por Alcohol Bencílico

En neonatos y lactantes deberá utilizarse Heparina Sódica Inyectable sin preservantes. El preservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos serios y muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir toxicidad. Los lactantes prematuros y con bajo peso al nacer tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidades.

Utilización en Neonatos: Este producto contiene el preservante alcohol bencílico y no se recomienda para utilización en neonatos. Se han presentado informes de 'síndrome de jadeo' fatal en neonatos (niños menores de un mes de edad) después de la administración de soluciones intravenosas que contienen el preservante alcohol bencílico. Los síntomas incluyen aparición repentina de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección de la concentración correcta antes de la administración del medicamento. Pacientes pediátricos, incluidos neonatos, han muerto como resultado de errores de medicación en la que los viales de Heparina Sódica Inyectable se han confundido con viales de “solución de sellado de catéteres”.

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

Reacciones adversas:

Hemorragia: La hemorragia es la principal complicación que puede resultar de la terapia con heparina. Un tiempo de coagulación excesivamente prolongado o hemorragia menor durante la terapia puede usualmente controlarse mediante la interrupción del medicamento. Debe tenerse en cuenta que hemorragia gastrointestinal o de las vías urinarias durante la terapia con anticoagulantes pueden indicar la presencia de una lesión oculta subyacente. La hemorragia puede ocurrir en cualquier área pero algunas complicaciones hemorrágicas pueden ser difíciles de detectar:

a. Hemorragia Suprarrenal, con insuficiencia suprarrenal aguda resultante, ha ocurrido durante anticoagulación, por tanto dicho tratamiento deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen signos y síntomas de hemorragia e insuficiencia suprarrenal aguda. El inicio de la terapia correctiva no dependerá de la confirmación del laboratorio del diagnóstico, ya que el retraso en una situación aguda puede resultar en la muerte del paciente.

b. Se ha desarrollado hemorragia en los ovarios (cuerpo lúteo) en varias mujeres de edad fértiles que estaba recibiendo terapia con anticoagulantes de corto o largo plazo. Esta complicación, si no se reconoce, podría ser fatal.

c. Hemorragia retroperitoneal.

Trombocitopenia, Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombocitopenia y Trombosis inducidas por Heparina (TTIH) e inicio tardío de TIH y TTIH.

Puede presentarse irritación local, eritema, dolor leve, hematoma o ulceración después de la inyección subcutánea profunda (intratejidos grasos) de Heparina Sódica. Estas complicaciones son mucho más frecuentes después de la utilización intramuscular y dicha utilización no se recomienda.

Hipersensibilidad: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad generalizada que se manifiestan usualmente como resfriados, fiebre y urticaria y con menos frecuencia como asma, rinitis, lagrimeo, cefalea, náuseas y vómito. También se han reportado más raramente reacciones anafilactoides, incluido choque. Pueden presentarse prurito o ardor, especialmente en la planta del pie.

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. Aunque a menudo leve y no de significancia clínica obvia, dicha trombocitopenia puede estar acompañada por complicación tromboembólica severa como necrosis de la piel, gangrena de las extremidades que pueden conllevar a amputación, infarto de miocardio, embolia pulmonar apoplejía y posiblemente la muerte. Algunos episodios de dolor, extremidades isquémicas y cianóticas se han atribuido en el pasado a reacciones vasoespásticas alérgicas. No se ha determinado si estas son de hecho idénticas a las complicaciones asociadas con trombocitopenia.

Varias: también se han reportado osteoporosis después de administración prolongada de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipidemia de rebote al momento de la interrupción de la Heparina Sódica. Se ha presentado elevaciones significativas de las concentraciones de aminotransferasa (SGOT [S-AST] y SGPT [S-ALT]) en un porcentaje alto de pacientes (y pacientes sanos) que han recibido heparina.

Interacciones:

Anticoagulantes Orales: La Heparina Sódica puede prolongar el tiempo de protrombina de una etapa. Por lo tanto, cuando la Heparina Sódica se administre con Dicumarol o Warfarina sódica, un periodo de al menos 5 horas después de la última dosis intravenosa o 24 horas después de la última dosis subcutánea deberá transcurrir antes de extraer sangre, si se desea obtener un tiempo de protrombina válido.

Inhibidores de Plaquetas: Medicamentos tales como ácido acetilsalicílico, dextran, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, Hidroxicloroquina y otros que interfieren con las reacciones de agregación de plaquetas (la principal defensa hemostática de los pacientes heparinizados) puede inducir hemorragia y deberá utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo heparina sódica.

Otras Interacciones: Los digitálicos, tetraciclinas, nicotina o antihistaminas puede contra restar parcialmente la acción de anticoagulación de la Heparina Sódica. La nitroglicerina intravenosa administrada a pacientes heparinizados puede producir disminución de

tiempo de tromboplastina parcial con posterior efecto de rebote de nitroglicerina una vez se interrumpa. Se recomienda el monitoreo cuidadoso del tiempo parcial de tromboplastina y ajustar la dosis de heparina durante la coadministración de heparina y nitroglicerina intravenosa.

Interacciones Medicamentosas/con Pruebas de Laboratorio:

Hiperaminotransferasemia: Se han presentado elevaciones significativas de aminotransferasas [SGOT (S-AST)] y [SGPT (S-ALT)] en un alto porcentaje de pacientes (y personas sanas) que han recibido heparina. Como las determinaciones de aminotransferasas son importantes en el diagnóstico diferencial de infarto de miocardio, la hepatopatía y la embolia pulmonar, incrementos que pueden ser causados por medicamentos (como la heparina) deben interpretarse con precaución.

Dosificación y grupo etario:

Si la solución y el envase lo permiten, antes de su administración los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de materia suspendida y decoloración. La decoloración no es señal de alteración de la potencia.

Antes de administrar el medicamento a un paciente, debe confirmarse que se ha seleccionado el vial de inyección de heparina sódica correcto. El vial de 1 ml no debe confundirse con un vial de “solución de lavado para sellado de catéteres” u otro vial de 1 ml de concentración diferente. Cuando la Heparina se agrega a una solución de perfusión para administración intravenosa continua, el envase debe invertirse al menos seis veces para garantizar la mezcla adecuada y evitar la aglomeración de la heparina en la solución.

La Solución de Heparina no es eficaz mediante la administración oral y no debe aplicarse mediante inyección intravenosa intermitente, perfusión intravenosa o inyección subcutánea profunda (intragrasa, es decir, por encima de la capa de grasa de la cresta iliaca o abdominal). La vía de inyección intramuscular debe evitarse debido a la ocurrencia frecuente de hematoma en el área de inyección.

La dosis de la heparina sódica debe ajustarse de acuerdo con los resultados de la prueba de coagulación del paciente. Cuando la heparina se administra mediante perfusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas en las etapas iniciales del tratamiento. Cuando el medicamento se administra intermitentemente mediante inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben realizarse antes de cada inyección durante las primeras

etapas de tratamiento y posteriormente a intervalos apropiados. La dosis se considera adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) sea 1,5 a 2 veces el normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre entera aumente a aproximadamente 2,5 a 3 veces el valor del control. Después de inyecciones intracutáneas profundas (intragrasa), las pruebas de adecuación de la dosis se realizan mejor en muestras de 4 a 6 horas después de la inyección.

El conteo periódico de plaquetas; hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces se recomiendan durante todo el curso de la terapia de heparina, sin importar la vía de administración.

Cambio a anticoagulante oral:

Cuando un anticoagulante oral del tipo cumarimico o similar se inicia en pacientes que ya están recibiendo heparina sódica, las pruebas iniciales y posteriores de la actividad de protrombina deben determinarse en el momento cuando la actividad de la heparina es muy baja como para afectar el tiempo de protrombina. Esto es aproximadamente 5 horas después del último bolo intravenoso y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si se utiliza perfusión de heparina IV, el tiempo de protrombina puede usualmente medirse en cualquier momento. Durante el cambio desde Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante debe ser la cantidad inicial usual y posteriormente deberá determinarse el tiempo de protrombina a los intervalos usuales. Para garantizar la anticoagulación continúa, se aconseja continuar la terapia completa de heparina durante varios días después que el tiempo de protrombina haya alcanzado el intervalo terapéutico. La terapia de heparina puede entonces interrumpirse sin disminución gradual de la dosis.

Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina:

Aunque la dosis debe ajustarse para cada paciente de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio apropiadas, las siguientes pautas posológicas pueden utilizarse como guía. Para la inyección subcutánea profunda (intragrasa) la dosis recomendada (basada en un paciente de 150 lb [68 kg]) es 5000 unidades por inyección IV, seguida por 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, subcutáneamente después de cada 8 horas o cada 12 horas. Para cada inyección debe utilizarse un área diferente para evitar el desarrollo de hematoma masivo y la dosis recomendada de 8000 a 10.000 unidades de una solución concentrada o una dosis inicial de 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada. Para inyección intravenosa intermitente la dosis inicial es 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP y después de cada 4 a 6 horas la dosis recomendada es 5000 a 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en

50 o 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9 IP. Para la perfusión intravenosa inicial 5000 unidades por inyección IV y luego 20.000 a 40.000 unidades continuas/24 horas en 1000 ml de Solución de Cloruro de Sodio para inyección al 0,9% IP (o alguna solución compatible) para perfusión.

Uso Pediátrico:

En neonatos o lactantes utilizar Heparina Sódica para Inyección, USP sin preservantes. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la utilización de heparina en pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosis pediátricas se basan en la experiencia clínica. En general la siguiente pauta posológica puede utilizarse como guía en pacientes pediátricos:

Dosis Inicial: 75 a 100 unidades/kg (bolo IV durante 10 minutos)

Dosis de Mantenimiento:

Lactantes: 25 a 30 unidades/kg/hora

Los lactantes menores de 2 meses tienen las necesidades más altas (promedio 28 unidades/kg/hora).

Niños mayores de 1 año de edad: 18 a 20 unidades/kg/hora

Los niños mayores pueden requerir menos heparina, es decir una dosis similar a la de los adultos ajustada por peso.

Monitoreo:

Ajuste la heparina para mantener un TTP de 60 a 85 segundos, asumiendo que esto refleja un nivel anti-Factor Xa de 0,35 a 0,70

Uso Geriátrico: Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden requerir dosis menores de heparina.

Cirugía del corazón y vasos sanguíneos: Los pacientes que se están sometiendo a perfusión corporal total para cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial no menor de 150 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal. Con frecuencia se utiliza una dosis de 300 unidades por kilogramo para procedimientos cuya duración se estima menor de 60 minutos o 400 unidades por kilogramo para los que se estima una duración mayor de 60 minutos.

Profilaxis de dosis baja de tromboembolismo posoperatorio:

La dosis más ampliamente utilizada ha sido 5000 unidades 2 horas antes de la cirugía y 5000 unidades cada 8 o 12 horas de ahí en adelante durante 7 días o hasta que el

paciente este completamente ambulatorio, el tiempo que sea mayor. Para minimizar el trauma del tejido, la heparina se administra mediante inyección subcutánea profunda en el brazo o el abdomen con una aguja fina (calibre 25 a 26). Se recomienda una solución concentrada de Heparina Sódica. Dicha profilaxis debe reservarse a pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía mayor. Los pacientes con trastornos hemorrágicos y los que tienen neurocirugías, anestesia espinal, cirugía ocular o posibilidad de operaciones sanguíneas deberán excluirse, de igual forma los pacientes que están recibiendo anticoagulantes o medicamentos que ejercen efecto sobre la actividad de las plaquetas. No se ha establecido el valor de dicha profilaxis en la cirugía de cadera. Deberá considerarse la posibilidad de aumento de la hemorragia durante la cirugía o postoperatoria. Si se presenta dicha hemorragia, se aconseja interrumpir la heparina y neutralizar con protamina sulfato. Si se desarrolla evidencia clínica de tromboembolismo a pesar de la profilaxis de baja dosis, deberán administrarse dosis terapéuticas de anticoagulantes a menos que este contraindicado. Todos los pacientes deben evaluarse sistémicamente antes de suministrar heparina para descartar los trastornos hemorrágicos y deberá realizarse monitoreo con pruebas de coagulación apropiadas justo antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deberán ser normales o sólo levemente elevados. Usualmente no existe necesidad del monitoreo diario del efecto de la heparina a dosis bajas en pacientes con parámetros de coagulación normales.

Diálisis Extracorpórea: seguir cuidadosamente las instrucciones de operación de los fabricantes del equipo.

Transfusión Sanguínea: para prevenir la coagulación, usualmente se agrega entre 400 y 600 unidades USP por 100 ml de sangre entera. Normalmente, se agregan y mezclan 7500 unidades USP de Heparina Sódica a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% (o 75.000 unidades USP por 1000 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP), 6 a 8 ml de esta solución estéril se agregan por cada 100 ml de sangre entera.

Muestras de Laboratorio: Usualmente se emplea la adición de 70 a 150 unidades de Heparina Sódica por 10 a 20 ml de muestra de sangre entera para prevenir la coagulación. El conteo de leucocitos debe realizarse sobre la sangre heparinizada dentro de las 2 horas después de la adición de la heparina. La sangre heparinizada no debe utilizarse para isoaglutinina, pruebas del complemento o de eritrocitos, pruebas de fragilidad o conteo de plaquetas.

Vía de administración: Intramuscular, Intravenosa o subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 27 de 2014

Página 110 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

- Evaluación farmacológica para los productos de la referencia.
- Inserto septiembre 2014, versión 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica y biológica completa del producto de la referencia y toda información sobre su proceso de fabricación.

**3.1.3.7. KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE 250 UI. FORMULADO CON SUCROSA
KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE 500 UI FORMULADO CON SUCROSA.
KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE 1000 UI**

Expediente : 19947691/19947689/19947690
Radicado : 2014129442
Fecha : 2014/10/07
Interesado : Bayer S.A.
Fabricante : Bayer Health Care LLC

Composición:

Cada frasco vial contiene factor antihemofilico (recombinado) formulado con sucrosa 250 IU
Cada frasco vial contiene factor antihemofilico (recombinado) formulada con sucrosa 500 IU
Cada frasco vial contiene factor antihemofilico (recombinado) formulado con sucrosa 1000 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Acta No. 27 de 2014

Página 111 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Kit que contiene: Vial con producto liofilizado x 1000 UI + vial x 2,5 mL de agua esteril para inyección + aguja de transferencia de doble extremo + aguja de filtro esteril + equipo esteril para administración adaptador medimop (STN 5427).

Kit que contiene: Frasco vial con producto liofilizado x 1000 UI + jeringa diluyente precargada de 2.5 mL que contiene agua esteril para inyección + adaptador para vial medimop+ equipo esteril para administración esteril

3. Empaque dividella

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia A y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y Advertencias: Hipersensibilidad conocida a las proteínas de ratón o de hámster.

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous access devices, CVADs). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La reacción adversa al medicamento que se informa con mayor frecuencia es la formación de anticuerpos neutralizantes (principalmente en pacientes no tratados previamente [previously untreated patients, PUPs] o mínimamente tratados [minimally treated patients, MTPs]).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

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

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		<i>Formación de inhibidores del factor VIII (en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				<i>Reacción febril relacionada con la infusión</i>
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				<i>Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluyendo anafilácticas)</i>
Trastornos del sistema nervioso				
				<i>Disgeusia</i>

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas:

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Acta No. 27 de 2014

Página 113 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones entre medicamento y alimentos:
No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones medicamentos y otros productos a base de hierbas:
No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio:
No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Embarazo y lactancia:

No se conoce si Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) pueda causar daño fetal cuando se le administra a una mujer embarazada o afectar la capacidad reproductiva.

No se han llevado a cabo estudios en reproducción animal con rFVIII.

Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) no deberá ser utilizado durante el embarazo y lactancia a menos que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Vía de administración: Kogenate® se administra directamente en el torrente sanguíneo por inyección intravenosa (IV)

Dosificación y grupo etario: La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para continuar con la Renovación Registro Sanitario y aprobación de información para prescribir versión CCDS 7 y texto para inserto versión CCDS 7.

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

Acta No. 27 de 2014

Página 114 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia A y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y Advertencias: Hipersensibilidad conocida a las proteínas de ratón o de hámster.

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous access devices, CVADs). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La reacción adversa al medicamento que se informa con mayor frecuencia es la formación de anticuerpos neutralizantes (principalmente en pacientes no tratados previamente [previously untreated patients, PUPs] o mínimamente tratados [minimally treated patients, MTPs]).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

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

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		<i>Formación de inhibidores del factor VIII (en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				<i>Reacción febril relacionada con la infusión</i>
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				<i>Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluyendo anafilácticas)</i>
Trastornos del sistema nervioso				
				<i>Disgeusia</i>

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas:

Acta No. 27 de 2014

Página 116 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos:

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones medicamentos y otros productos a base de hierbas:

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio:

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Embarazo y lactancia:

No se conoce si Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) pueda causar daño fetal cuando se le administra a una mujer embarazada o afectar la capacidad reproductiva.

No se han llevado a cabo estudios en reproducción animal con rFVIII.

Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) no deberá ser utilizado durante el embarazo y lactancia a menos que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Vía de administración: Kogenate® se administra directamente en el torrente sanguíneo por inyección intravenosa (IV)

Dosificación y grupo etario: La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión CCDS 7 y texto para inserto versión CCDS 7, para los productos de la referencia.

3.1.3.8. FOSTIREL

Expediente : 20083832

Acta No. 27 de 2014

Página 117 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014134729
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición: La solución formulada lista para su uso contiene Folitropina beta r-FSH (Hormona Folículo Estimulante Recombinante) correspondiendo a 750 UI/ml (bioactividad in vivo específica igual a aproximadamente 10000 UI FSH/mg proteína) de proteína activa

Forma farmacéutica: Solución r-FSH para inyección en viales multidosis

Presentaciones:

FostiRel™ está disponible en viales multidosis conteniendo ya sea 300 UI de r-FSH en 0.4 ml de solución para inyección o 900 UI de r-FSH en 1.2 ml de solución para inyección o 1200 UI de r-FSH en 1.6 ml de solución para inyección o 2000 UI de r-FSH en 2.7 ml de solución para inyección

Indicaciones: FostiRel™ (inyección follitropin beta) está indicada para el tratamiento de la infertilidad femenina.

Contraindicaciones: FostiRel™ está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Aparte de esto, FostiRel™ también está contra indicado en pacientes con:

- Tumores en los ovarios, senos, útero, testículos, pituitaria o hipotálamo
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Falla ovárica primaria
- Quistes ováricos o agrandamiento ovárico, no relacionado con la enfermedad ovárica poliquística (PCOD)
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Tumores fibroides en el útero incompatibles con el embarazo
- Falla testicular primaria
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Antes de administrar FostiRel™, la presencia de endocrinopatías gonadales no controladas (ej: desórdenes de la tiroides, adrenal o la pituitaria) deben ser excluidas.

Acta No. 27 de 2014

Página 118 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- En embarazos que ocurren después de la inducción de la ovulación con preparaciones gonadotrópicas, hay un incremento en el riesgo de embarazos múltiples. El ajuste adecuado de la dosis de r-FSH debe prevenir el desarrollo folicular múltiple. Gestaciones múltiples, especialmente de alto orden, conllevan a un incremento en el riesgo de resultados adversos maternos y perinatales. El paciente debe ser advertido sobre el riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.
- La primera inyección de FostiRel™ debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.
- Debido a que la infertilidad femenina bajo reproducción asistida, y particularmente IVF, frecuentemente presentan anomalías en las trompas, la incidencia de embarazos ectópicos con el tratamiento de r-FSH puede incrementar. La confirmación temprana por ultrasonido que el embarazo es intrauterino es por lo tanto, de gran importancia.
- La tasa de abortos en mujeres bajo técnicas de reproducción asistida son más altas que en la población normal.
- La incidencia de malformaciones genéticas después de ART pueden ser ligeramente superiores que después de embarazos espontáneos. Se cree que esto es debido a las diferencias en las características paternas (ej: edad de la madre, características de los espermatozoides) y gestaciones múltiples.
- Hiperestimulación ovárica no deseada: En el tratamiento de pacientes femeninos, evaluación por ultrasonido del desarrollo folicular y la determinación de los niveles de estradiol debe ser realizado previo al tratamiento y en intervalos de tiempo regulares durante el tratamiento. Aparte del desarrollo de un alto número de folículos, los niveles de estradiol pueden incrementarse rápidamente ej: más del doble diario durante dos o tres días consecutivos y posiblemente alcanzando niveles excesivamente altos. El diagnóstico de una hiperestimulación de los ovarios puede ser diagnosticada por ultrasonido. Si la hiperestimulación ovárica no deseada ocurre (ej: no es parte de una hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción médicamente asistida), la administración de FostiRel™ debe ser discontinuada. En ese caso, se debe evitar el embarazo y la hCG retenida debido a que puede inducir, además de ovulaciones múltiples, al síndrome de hiperestimulación ovárico (OHSS). Los síntomas clínicos y los signos de un ligero síndrome de hiperestimulación ovárico son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento ovárico ligero a moderado y quistes ováricos. Las pruebas de funcionamiento hepático transitorias que sugieren una disfunción hepática que puede estar acompañado de cambios morfológicos en la biopsia del hígado han sido reportados asociados con el síndrome de hiperestimulación ovárico. En casos raros puede ocurrir el síndrome de hiperestimulación ovárico severo, que puede poner la vida en peligro. Esto se caracteriza por grandes

Acta No. 27 de 2014

Página 119 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

quistes ováricos (propensos a la ruptura), ascitis y con alguna frecuencia hidrotórax y ganancia de peso. En instancias raras pueden presentarse trombo embolismos. En instancias raras pueden presentarse trombo embolismos arteriales asociados con OHSS.

- Ha habido reportes sobre neoplasmas en los ovarios y otros órganos reproductivos, benignos y malignos, en mujeres que se han sometido a regímenes con múltiples medicamentos para el tratamiento de la infertilidad. No se ha establecido aún si el tratamiento con gonadotropinas incrementa o no la línea base de riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.
- Las mujeres generalmente reconocen los factores de riesgo de la trombosis, como una historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, pueden tener un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres los beneficios de un tratamiento IVF deben ser comparados con los riesgos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el embarazo como tal también conlleva un incremento en el riesgo de la trombosis.
- Niveles elevados de FSH endógena en hombres son un indicio de una falla testicular primaria. Dichos pacientes no responden a la terapia con r-FSH/hCG.

En hombres, el análisis del semen se recomienda 4 a 6 meses después de iniciado el tratamiento para la valoración de la respuesta.

Reacciones adversas:

Técnicas de Reproducción Asistida (ART)

Las tasas de eventos adversos a partir de otros estudios de r-FSH en mujeres infértiles tratadas con fertilización in vitro después de una supresión de la pituitaria con GnRH agonista son resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Incidencia de las Experiencias Clínicas Adversas ($>1\%$)

Evento adverso	Incidencia
Aborto	11.0%
Síndrome de hiperestimulación ovárico	5.2%
Embarazo ectópico	3.0%
Dolor abdominal	2.5%
Dolor en el sitio de la inyección	1.7%
Hemorragia vaginal	1.5%

Inducción de la ovulación:

Las tasas de eventos adversos de otros estudios de r-FSH en mujeres anovulatorias crónicas que han fallado en ovular y/o concebir durante el tratamiento de citrato de clomifeno se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Incidencia de las Experiencias Clínicas Adversas (>1%)

Evento adverso	Incidencia
Aborto	9.5%
Síndrome de hiperestimulación ovárico	7.6%
Embarazo ectópico	2.9%
Dolor abdominal	2.9%
Dolor en el sitio de la inyección	1.9%
Hemorragia vaginal	2.9%

Los siguientes casos adversos han sido reportados en mujeres tratadas con gonadotropinas: complicaciones vasculares y pulmonares, hemoperitoneo, torsión anexial (como una complicación del agrandamiento de los ovarios), mareo, taquicardia, disnea, taquipnea, reacciones febriles, síntomas parecidos a los de la gripa incluyendo fiebre, escalofríos, dolores músculo esqueléticos, dolores articulares, náusea, dolor de cabeza y malestar, ablandamiento del pecho y síntomas dermatológicos (piel reseca, eritema, brote, pérdida de cabello y urticaria).

Ha habido reportes poco frecuentes de neoplasmas ováricos, benignos y malignos, en mujeres que han estado bajo varios regímenes de medicamentos para la inducción a la ovulación; sin embargo, una relación casual no ha sido establecida.

En los estudios de la Fase III que han sido llevados a cabo con FostiRel™ para la evaluación de la eficacia y la seguridad, ningún paciente ha reportado ninguna reacción adversa

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis en mujeres:

-Para el desarrollo de múltiples folículos en pacientes ovulatorios participando en un programa de Tecnología Reproductiva Asistida (ART):

El régimen de dosis puede variar de acuerdo con las preferencias del doctor y la respuesta del paciente. En general, la estimulación para el crecimiento folicular se logra comenzando con una administración diaria de 150 a 225 UI de FostiRel™ vía subcutánea durante un periodo de 4 días. Posteriormente, la dosis puede ser ajustada de acuerdo con la respuesta ovárica individual.

La maduración de los folículos es monitoreada por ultrasonido pélvico y la medición de los niveles de estrógeno en el plasma. En pacientes que están respondiendo, las dosis

diarias de mantenimiento de 75 a 300 UI durante 6 a 12 días son suficientes normalmente, aunque tratamientos más largos pueden ser necesarios. La dosis máxima individualizada diaria segura usada en varios estudios clínicos fue de 450 UI. Hay una experiencia limitada con dosis superiores, aunque el uso de hasta 900 UI también ha sido reportado en la literatura. Cuando la evaluación ultrasónica indica la presencia de por lo menos 3 folículos de un tamaño suficiente y hay evidencia de una buena respuesta de estradiol, la fase final de la maduración de los folículos es inducida por la administración de hCG suministrada 30 a 40 horas después de la última administración de follitropin beta a una dosis de 5000 a 1000 UI. Después de la transferencia embrionaria, hasta 3 repeticiones de una inyección de 1000 a 3000 UI hCG cada una puede ser aplicada dentro de los siguientes 9 días para suministrar la fase de apoyo luteal.

El FostiRel™ puede suministrarse solo o en combinación con el citrato de clomifeno para estimular la producción endógena de gonadotropinas o en combinación con un antagonista GnRH para evitar la luteinización prematura.

-En pacientes anovulatorios infértiles en cuyos casos la causa de la infertilidad es funcional y no debido a una falla ovárica primaria, para la inducción de la ovulación y la gestación:

La dosis de FostiRel™ requerida para producir maduración folicular debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta ovárica. El crecimiento y desarrollo de folículos, tomando el tiempo de la administración de hCG, la detección del aumento de tamaño del ovario y la minimización del riesgo de OHSS y las gestaciones múltiples requieren de evaluaciones clínicas muy cuidadosas. Eso se puede lograr por medio de ultrasonido pélvico, el monitoreo de los niveles de estrógenos y/o evaluaciones clínicas de la actividad estrogénica.

Generalmente una dosis inicial de 5 UI/día, administrado vía subcutánea durante 5 a 7 días es lo que se recomienda. Si no hay respuesta ovárica aparente, la dosis diaria se incrementa de manera gradual hasta que los niveles de estrógeno comiencen a elevarse. Una tasa de incremento diario entre el 40 y el 100% se considera óptima. La dosis diaria efectiva se mantiene hasta las condiciones de pre ovulación se logren. Si los niveles de estrógeno se elevan rápidamente (ej: más del doble durante dos días consecutivos), la dosis diaria se debe disminuir. Las condiciones pre ovulatorias se alcanzan cuando los niveles de estradiol en el plasma llegan entre 1000 y 3000 pmol/L y/o cuando hay evidencia ultra sonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro en promedio. Usualmente 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para lograr este estado. Una vez las condiciones preovulatorias se alcanzan, la

administración de FostiRel™ debe discontinuarse y se debe inducir a la ovulación administrando 5000 a 10000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Al inicio del día anterior a la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, la pareja debe ser alentada a tener relaciones sexuales por lo menos 3 veces a la semana hasta que ocurra la ovulación.

La confirmación clínica de la ovulación se logra de por medio de los índices de producción de progesterona. El incremento en la secreción de progesterona por parte del cuerpo lúteo y un incremento concomitante en la temperatura corporal basal son signos indirectos de la ovulación. Un nivel de progesterona en suero sobre 30 mol/L también suministra una prueba adecuada de un cuerpo lúteo funcional. Concentraciones de progesterona bajas en suero pueden ser suplementadas con inyecciones de hCG durante la fase luteal. Dentro de los 9 días después de iniciar la administración de hCG, 2 o 3 inyecciones de 1000 a 3000 UI hCG cada una pueden ser aplicadas para prevenir la insuficiencia del cuerpo lúteo.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante las dos semanas siguientes a la aplicación del FostiRel™ y el tratamiento con hCG para asegurar que no ocurre una hiperestimulación. Si los ovarios se agrandan de manera anormal, hay una ganancia de peso superior a 1kg/día o hay dolor abdominal, la administración de hCG debe suspenderse. La mayoría de las hiperestimulaciones ováricas ocurren después de que el tratamiento con follitropin beta ha concluido y alcanza un máximo aproximadamente 7 a 10 días después de la administración de hCG.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1200013345 V00

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

Composición: La solución formulada lista para su uso contiene Folitropina beta r-FSH (Hormona Folículo Estimulante Recombinante) correspondiendo a 750 UI/ml (bioactividad in vivo específica igual a aproximadamente 10000 UI FSH/mg proteína) de proteína activa

Forma farmacéutica: Solución r-FSH para inyección en viales multidosis

Presentaciones:

FostiRel™ está disponible en viales multidosis conteniendo ya sea 300 UI de r-FSH en 0.4 ml de solución para inyección o 900 UI de r-FSH en 1.2 ml de solución para inyección o 1200 UI de r-FSH en 1.6 ml de solución para inyección o 2000 UI de r-FSH en 2.7 ml de solución para inyección

Indicaciones: FostiRel™ (inyección follitropin beta) está indicada para el tratamiento de la infertilidad femenina.

Contraindicaciones: FostiRel™ está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Aparte de esto, FostiRel™ también está contra indicado en pacientes con:

- Tumores en los ovarios, senos, útero, testículos, pituitaria o hipotálamo
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Falla ovárica primaria
- Quistes ováricos o agrandamiento ovárico, no relacionado con la enfermedad ovárica poliquística (PCOD)
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Tumores fibroides en el útero incompatibles con el embarazo
- Embarazo y lactancia.

Dado que el producto está dirigido a mujeres, la Sala sugiere retirar “Falla testicular primaria” de las Contraindicaciones

Precauciones y Advertencias:

Antes de administrar FostiRel™, la presencia de endocrinopatías gonadales no controladas (ej: desórdenes de la tiroides, adrenal o la pituitaria) deben ser excluidas.

- En embarazos que ocurren después de la inducción de la ovulación con preparaciones gonadotrópicas, hay un incremento en el riesgo de

Acta No. 27 de 2014

Página 124 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

embarazos múltiples. El ajuste adecuado de la dosis de r-FSH debe prevenir el desarrollo folicular múltiple. Gestaciones múltiples, especialmente de alto orden, conllevan a un incremento en el riesgo de resultados adversos maternos y perinatales. El paciente debe ser advertido sobre el riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

- La primera inyección de FostiRel™ debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.
- Debido a que la infertilidad femenina bajo reproducción asistida, y particularmente IVF, frecuentemente presentan anomalías en las trompas, la incidencia de embarazos ectópicos con el tratamiento de r-FSH puede incrementar. La confirmación temprana por ultrasonido que el embarazo es intrauterino es por lo tanto, de gran importancia.
- La tasa de abortos en mujeres bajo técnicas de reproducción asistida son más altas que en la población normal.
- La incidencia de malformaciones genéticas después de ART pueden ser ligeramente superiores que después de embarazos espontáneos. Se cree que esto es debido a las diferencias en las características paternas (ej: edad de la madre, características de los espermatozoides) y gestaciones múltiples.
- Hiperestimulación ovárica no deseada: En el tratamiento de pacientes femeninos, evaluación por ultrasonido del desarrollo folicular y la determinación de los niveles de estradiol debe ser realizado previo al tratamiento y en intervalos de tiempo regulares durante el tratamiento. Aparte del desarrollo de un alto número de folículos, los niveles de estradiol pueden incrementarse rápidamente ej: más del doble diario durante dos o tres días consecutivos y posiblemente alcanzando niveles excesivamente altos. El diagnóstico de una hiperestimulación de los ovarios puede ser diagnosticada por ultrasonido. Si la hiperestimulación ovárica no deseada ocurre (ej: no es parte de una hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción médicamente asistida), la administración de FostiRel™ debe ser discontinuada. En ese caso, se debe evitar el embarazo y la hCG retenida debido a que puede inducir, además de ovulaciones múltiples, al síndrome de hiperestimulación ovárico (OHSS). Los síntomas clínicos y los signos de un ligero síndrome de hiperestimulación ovárico son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento ovárico ligero a moderado y quistes ováricos. Las pruebas de funcionamiento hepático transitorias que sugieren una disfunción hepática que puede estar acompañado de cambios morfológicos en la biopsia del hígado han sido reportados asociados con el síndrome de

hiperestimulación ovárico. En casos raros puede ocurrir el síndrome de hiperestimulación ovárico severo, que puede poner la vida en peligro. Esto se caracteriza por grandes quistes ováricos (propensos a la ruptura), ascitis y con alguna frecuencia hidrotórax y ganancia de peso. En instancias raras pueden presentarse trombo embolismos En instancias raras pueden presentarse trombo embolismos arteriales asociados con OHSS.

- Ha habido reportes sobre neoplasmas en los ovarios y otros órganos reproductivos, benignos y malignos, en mujeres que se han sometido a regímenes con múltiples medicamentos para el tratamiento de la infertilidad. No se ha establecido aún si el tratamiento con gonadotropinas incrementa o no la línea base de riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.
- Las mujeres generalmente reconocen los factores de riesgo de la trombosis, como una historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, pueden tener un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres los beneficios de un tratamiento IVF deben ser comparados con los riesgos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el embarazo como tal también conlleva un incremento en el riesgo de la trombosis.

Dado que el producto está dirigido a mujeres, la Sala sugiere retirar del ítem de Precauciones y Advertencias, lo siguiente:

“Niveles elevados de FSH endógena en hombres son un indicio de una falla testicular primaria. Dichos pacientes no responden a la terapia con r-FSH/hCG.

En hombres, el análisis del semen se recomienda 4 a 6 meses después de iniciado el tratamiento para la valoración de la respuesta”

Reacciones adversas:

Técnicas de Reproducción Asistida (ART)

Las tasas de eventos adversos a partir de otros estudios de r-FSH en mujeres infértiles tratadas con fertilización in vitro después de una supresión de la pituitaria con GnRH agonista son resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Incidencia de las Experiencias Clínicas Adversas ($>1\%$)

Evento adverso	Incidencia
Aborto	11.0%

Acta No. 27 de 2014

Página 126 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Síndrome de hiperestimulación ovárico	5.2%
Embarazo ectópico	3.0%
Dolor abdominal	2.5%
Dolor en el sitio de la inyección	1.7%
Hemorragia vaginal	1.5%

Inducción de la ovulación:

Las tasas de eventos adversos de otros estudios de r-FSH en mujeres anovulatorias crónicas que han fallado en ovular y/o concebir durante el tratamiento de citrato de clomífero se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Incidencia de las Experiencias Clínicas Adversas (>1%)

Evento adverso	Incidencia
Aborto	9.5%
Síndrome de hiperestimulación ovárico	7.6%
Embarazo ectópico	2.9%
Dolor abdominal	2.9%
Dolor en el sitio de la inyección	1.9%
Hemorragia vaginal	2.9%

Los siguientes casos adversos han sido reportados en mujeres tratadas con gonadotropinas: complicaciones vasculares y pulmonares, hemoperitoneo, torsión anexial (como una complicación del agrandamiento de los ovarios), mareo, taquicardia, disnea, taquipnea, reacciones febriles, síntomas parecidos a los de la gripa incluyendo fiebre, escalofríos, dolores músculo esqueléticos, dolores articulares, náusea, dolor de cabeza y malestar, ablandamiento del pecho y síntomas dermatológicos (piel reseca, eritema, brote, pérdida de cabello y urticaria).

Ha habido reportes poco frecuentes de neoplasmas ováricos, benignos y malignos, en mujeres que han estado bajo varios regímenes de medicamentos para la inducción a la ovulación; sin embargo, una relación casual no ha sido establecida.

En los estudios de la Fase III que han sido llevados a cabo con FostiRel™ para la evaluación de la eficacia y la seguridad, ningún paciente ha reportado ninguna reacción adversa

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis en mujeres:

-Para el desarrollo de múltiples folículos en pacientes ovulatorios participando en un programa de Tecnología Reproductiva Asistida (ART):

El régimen de dosis puede variar de acuerdo con las preferencias del doctor y la respuesta del paciente. En general, la estimulación para el crecimiento folicular se logra comenzando con una administración diaria de 150 a 225 UI de FostiRel™ vía subcutánea durante un periodo de 4 días. Posteriormente, la dosis puede ser ajustada de acuerdo con la respuesta ovárica individual.

La maduración de los folículos es monitoreada por ultrasonido pélvico y la medición de los niveles de estrógeno en el plasma. En pacientes que están respondiendo, las dosis diarias de mantenimiento de 75 a 300 UI durante 6 a 12 días son suficientes normalmente, aunque tratamientos más largos pueden ser necesarios. La dosis máxima individualizada diaria segura usada en varios estudios clínicos fue de 450 UI. Hay una experiencia limitada con dosis superiores, aunque el uso de hasta 900 UI también ha sido reportado en la literatura. Cuando la evaluación ultrasónica indica la presencia de por lo menos 3 folículos de un tamaño suficiente y hay evidencia de una buena respuesta de estradiol, la fase final de la maduración de los folículos es inducida por la administración de hCG suministrada 30 a 40 horas después de la última administración de follitropin beta a una dosis de 5000 a 1000 UI. Después de la transferencia embrionaria, hasta 3 repeticiones de una inyección de 1000 a 3000 UI hCG cada una puede ser aplicada dentro de los siguientes 9 días para suministrar la fase de apoyo luteal.

El FostiRel™ puede suministrarse solo o en combinación con el citrato de clomifeno para estimular la producción endógena de gonadotropinas o en combinación con un antagonista GnRH para evitar la luteinización prematura.

-En pacientes anovulatorios infértiles en cuyos casos la causa de la infertilidad es funcional y no debido a una falla ovárica primaria, para la inducción de la ovulación y la gestación:

La dosis de FostiRel™ requerida para producir maduración folicular debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta ovárica. El crecimiento y desarrollo de folículos, tomando el tiempo de la administración de hCG, la detección del aumento de tamaño del ovario y la minimización del riesgo de OHSS y las gestaciones múltiples requieren de evaluaciones clínicas muy cuidadosas. Eso se puede lograr por medio de ultrasonido pélvico, el monitoreo de los niveles de estrógenos y/o evaluaciones clínicas de la actividad estrogénica.

Generalmente una dosis inicial de 5 UI/día, administrado vía subcutánea durante 5 a 7 días es lo que se recomienda. Si no hay respuesta ovárica aparente, la dosis

diaria se incrementa de manera gradual hasta que los niveles de estrógeno comiencen a elevarse. Una tasa de incremento diario entre el 40 y el 100% se considera óptima. La dosis diaria efectiva se mantiene hasta las condiciones de pre ovulación se logren. Si los niveles de estrógeno se elevan rápidamente (ej: más del doble durante dos días consecutivos), la dosis diaria se debe disminuir. Las condiciones pre ovulatorias se alcanzan cuando los niveles de estradiol en el plasma llegan entre 1000 y 3000 pmol/L y/o cuando hay evidencia ultra sonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro en promedio. Usualmente 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para lograr este estado. Una vez las condiciones preovulatorias se alcanzan, la administración de FostiRel™ debe descontinuarse y se debe inducir a la ovulación administrando 5000 a 10000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Al inicio del día anterior a la aplicación de la gonadotropina coriónica humana, la pareja debe ser alentada a tener relaciones sexuales por lo menos 3 veces a la semana hasta que ocurra la ovulación.

La confirmación clínica de la ovulación se logra de por medio de los índices de producción de progesterona. El incremento en la secreción de progesterona por parte del cuerpo lúteo y un incremento concomitante en la temperatura corporal basal son signos indirectos de la ovulación. Un nivel de progesterona en suero sobre 30 mol/L también suministra una prueba adecuada de un cuerpo lúteo funcional. Concentraciones de progesterona bajas en suero pueden ser suplementadas con inyecciones de hCG durante la fase luteal. Dentro de los 9 días después de iniciar la administración de hCG, 2 o 3 inyecciones de 1000 a 3000 UI hCG cada una pueden ser aplicadas para prevenir la insuficiencia del cuerpo lúteo.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante las dos semanas siguientes a la aplicación del FostiRel™ y el tratamiento con hCG para asegurar que no ocurre una hiperestimulación. Si los ovarios se agrandan de manera anormal, hay una ganancia de peso superior a 1kg/día o hay dolor abdominal, la administración de hCG debe suspenderse. La mayoría de las hiperestimulaciones ováricas ocurren después de que el tratamiento con follitropin beta ha concluido y alcanza un máximo aproximadamente 7 a 10 días después de la administración de hCG.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 27 de 2014

Página 129 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Norma Farmacológica: 9.1.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la información conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

3.1.3.9. STAMARIL

Expediente : 47855
Radicado : 2014133512
Fecha : 2014/10/16
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.
Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5 mL) contiene Virus de fiebre amarilla cepa 17D-204 (vivos, atenuados) propagados en embriones de pollo libres de patógenos: no menos de 1.000 unidades DL50.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Presentaciones comerciales:

Unidosis: Polvo y disolvente para suspensión inyectable (polvo en frasco por una dosis + disolvente en jeringa prellenada (1 dosis de 0.5mL)) Caja por 1 frasco.

Multidosis: Polvo y disolvente para suspensión inyectable (polvo en frasco por 10 dosis + disolvente en frasco (10 dosis de 0.5mL)) Caja por 10 frascos

Indicaciones: Profilaxis de la fiebre amarilla

Contraindicaciones:

- Reacción de hipersensibilidad a los huevos, proteínas de pollo, o cualquier componente de Stamaril.
- Reacciones graves de hipersensibilidad (p.ej., anafilaxis) después de una inyección anterior de cualquier vacuna contra la fiebre amarilla.

Acta No. 27 de 2014

Página 130 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inmunodepresión, bien congénita, idiopática o a consecuencia de un tratamiento con corticoides por vía general (en dosis superiores a las usadas por vía local o en inhalación), o debida a radioterapia o a medicamentos citotóxicos.
- Historia de disfunción del timo (incluyendo timoma, timectomía).
- Infección sintomática por VIH.
- Infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada.
- Niños menores de 6 meses.
- Enfermedad febril aguda en curso.

Precauciones y Advertencias:

Como sucede con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer siempre de un tratamiento médico adecuado y se debe efectuar siempre un seguimiento en caso de que suceda una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad después de la administración de la vacuna.

Stamaril sólo debe administrarse a personas que están/estarán en riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla o que deben ser vacunadas para cumplir con reglamentación sanitaria internacional. Antes de cualquier vacunación contra la fiebre amarilla, se debe tener especial cuidado en identificar a aquellas personas que pueden presentar un riesgo elevado de reacciones adversas después de la vacunación

Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND):

Muy raramente, se han informado casos de enfermedades neurotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND), con secuelas o resultado mortal en algunos casos. Los síntomas clínicos aparecieron en el primer mes después de la vacunación e incluyeron fiebre alta con cefalea que puede evolucionar en confusión mental, encefalitis/encefalopatía, meningitis, déficit neurológicos centrales o síndrome de Guillain Barré.

Hasta la fecha, las personas afectadas por esta patología han sido sujetos primovacunados. El riesgo parece que es mayor en sujetos de edad superior a 60 años aunque también se han informado casos en personas más jóvenes o después de una transmisión a bebés lactantes durante la lactancia.

Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD):

Muy raramente, se han informado casos de enfermedades viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD) que se parecen a una infección fulminante por el virus de tipo salvaje. Los síntomas clínicos pueden incluir fiebre, fatiga, mialgias, cefaleas, hipotensión, y pueden evolucionar en acidosis metabólica, citolisis hepática y muscular, linfocitopenia y trombocitopenia, fallo renal o respiratorio. El índice de mortalidad es de alrededor del 60%. Hasta la fecha, todos los casos de enfermedades viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla han aparecido en sujetos primo-vacunados con un comienzo a los 10 días de la vacunación. El riesgo parece que es mayor en aquellas personas de edad superior a 60 años aunque también se han informado casos en personas más jóvenes. Las patologías del timo también han sido reconocidas como un factor de riesgo potencial.

Sujetos inmunodeprimidos:

Stamaril no debe administrarse a personas inmunodeprimidas. Si la inmunodepresión es temporal, se debe retrasar la vacunación hasta que la función inmune haya vuelto a la normalidad. Se recomienda a los pacientes que han recibido corticoesteroides por vía general durante 14 o más días que retrasen la vacunación hasta al menos un mes después del fin del tratamiento.

Infección por VIH:

STAMARIL no debe administrarse a personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada. Sin embargo, los datos actuales no son suficientes para determinar los parámetros inmunológicos que podrían diferenciar a las personas que pueden vacunarse de forma segura y que podrían desarrollar una respuesta inmune protectora de aquellas en quienes la vacunación podría ser potencialmente peligrosa e ineficaz. Por lo tanto, si un sujeto con infección asintomática por VIH no puede evitar viajar a un área endémica, se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales al considerar la relación entre el beneficio y los riesgos de la vacunación.

Niños nacidos de madres VIH positivas:

Los niños de al menos 6 meses de edad pueden ser vacunados si se confirma que no están infectados por VIH. Los niños de al menos 6 meses de edad infectados por VIH que necesitarían protección contra la fiebre amarilla deben ser enviados a un equipo de pediatría especializado para obtener recomendación sobre si se deben o no vacunar.

Edad:

Niños de edad comprendida entre 6 y 9 meses

Stamaril no debe administrarse a niños de edad inferior a 6 meses (ver sección 4.3). Los niños de edad comprendida entre 6 y 9 meses sólo pueden ser vacunados en circunstancias especiales (p.ej. durante grandes epidemias) y en base a las recomendaciones oficiales vigentes.

Personas de edad igual o superior a 60 años:

Algunas reacciones adversas graves y potencialmente letales (incluyendo reacciones sistémicas y neurológicas que duran más de 48 horas, incluyendo enfermedades neurotrópicas y viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla) parecen suceder con mayor frecuencia a partir de los 60 años de edad. Por lo tanto, la vacuna sólo debe administrarse a aquellas personas que tengan un riesgo elevado de contraer la fiebre amarilla.

Stamaril no debe administrarse por vía intramuscular a personas con algún trastorno hemorrágico, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas con terapia anticoagulante debido a que la inyección por vía intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección. En este caso se debe usar la vía subcutánea. No se debe administrar esta vacuna a pacientes que presenten raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa.

Transmisión:

Existen muy pocos casos informados que sugieran que se pueda producir una transmisión del virus vacunal de la fiebre amarilla al bebé lactante durante la lactancia por medio de una madre vacunada después del parto. En caso de transmisión, los bebés lactantes pueden eventualmente desarrollar una enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YELAND) de la que se curan.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No se han realizado estudios de reproducción animal con Stamaril y se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos no indican efectos adversos de Stamaril en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. No obstante, Stamaril debe administrarse a mujeres embarazadas sólo cuando sea absolutamente necesario y sólo después de una cuidadosa consideración de la relación entre el beneficio y los riesgos.

Lactancia:

Debido al riesgo probable de transmisión de la cepa viral de la vacuna al bebé lactante durante la lactancia, Stamaril no debe administrarse a las madres que dan de lactar salvo en caso de necesidad claramente identificada como en el contexto de la lucha contra una epidemia, y después de una consideración de la relación entre el beneficio y los riesgos.

Reacciones adversas:

Datos obtenidos de estudios clínicos:

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes ocurridas después de la administración de la vacuna fueron reacciones locales, informadas en aproximadamente el 16% de los sujetos. Las siguientes reacciones adversas provienen de un estudio clínico reciente en el que 106 sujetos adultos sanos recibieron Stamaril. Las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente, usando la convención siguiente:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefaleas

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náusea, diarrea, vómitos

Poco frecuentes: Dolor abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Mialgias

Poco frecuentes: Artralgias

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Reacciones locales (incluyendo dolor, enrojecimiento, hematoma, induración, hinchazón)

Frecuentes: Fiebre, astenia.

Datos obtenidos después de la comercialización:

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales después de la comercialización de Stamaril. Se basa en informes espontáneos y por lo tanto se desconocen las frecuencias.

Acta No. 27 de 2014

Página 134 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxis, angioedema.

Trastornos del sistema nervioso:

Se han informado casos de enfermedad neurotrópica (conocida como YEL-AND), algunos de los cuales han resultado mortales, después de la vacunación contra la fiebre amarilla. La enfermedad neurotrópica se puede manifestar como fiebre elevada acompañada de cefaleas que pueden evolucionar en confusión mental, letargo, encefalitis/encefalopatía y meningitis. Se han informado otros signos y síntomas neurológicos que incluyen convulsión, síndrome de Guillain-Barré y déficits neurológicos focales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Se han informado casos de enfermedad viscerotrópica (conocida como YEL-AVD y anteriormente descrita como “Fallo Órgano-Sistémico Múltiple Febril”) después de la vacunación contra la fiebre amarilla algunos de los cuales han sido mortales. La enfermedad viscerotrópica puede manifestarse en fiebre, fatiga, mialgias, cefaleas e hipotensión y puede evolucionar en acidosis metabólica, citolisis muscular hepática, linfocitopenia y trombocitopenia, fallo renal o respiratorio.

Información adicional en población especial:

La inmunodeficiencia congénita o adquirida ha sido identificada como un factor de riesgo de enfermedad neurotrópica. Una edad superior a 60 años se ha identificado como un factor de riesgo de desarrollar enfermedades neurotrópicas y viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla. También se ha identificado un historial médico de patología del timo como un factor de riesgo de enfermedad viscerotrópica.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Stamaril no debe mezclarse con ninguna otra vacuna o medicamento en la misma jeringa. Si es necesario administrar una (o varias) vacuna(s) inyectable(s) al mismo tiempo que Stamaril, se debe administrar cada una en un lugar de inyección separado

Acta No. 27 de 2014

Página 135 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

(y preferiblemente en una extremidad distinta). Stamaril puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión si no hay discrepancia con las recomendaciones oficiales. Stamaril puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna que contiene el polisacárido capsular de la fiebre tifoidea Vi y/o las vacunas inactivadas contra la hepatitis A. Stamaril no debe administrarse a personas que están recibiendo una terapia inmunodepresora (p.ej. agentes citotóxicos, corticoides por vía parenteral en dosis superiores a las utilizadas normalmente por vía local o en inhalación).

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Vacunación primaria:

Adultos y niños, a partir de los 9 meses: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Niños menores de 9 meses: La vacuna no debe administrarse a niños menores de 6 meses. La vacunación contra la fiebre amarilla no se recomienda normalmente en niños entre 6 y 9 meses de edad excepto en circunstancias concretas y de acuerdo con las recomendaciones oficiales. En este caso, la dosis debe ser la misma que para niños mayores y adultos.

La vacuna debe administrarse al menos 10 días antes de entrar en un área endémica ya que este plazo corresponde al tiempo necesario para alcanzar la inmunidad protectora.

Ancianos:

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, debido a un mayor riesgo de enfermedades graves y potencialmente mortales asociadas a la vacuna contra la fiebre amarilla a partir de los 60 años de edad, sólo se debe administrar la vacuna cuando se considere que el riesgo de contraer la fiebre amarilla es elevado e inevitable

Re-vacunación:

Se recomienda la re-vacunación con una sola dosis de 0,5 ml cada 10 años en personas con riesgo de exposición. La reglamentación sanitaria internacional requiere la re-vacunación, usando la misma dosis que para la vacunación primaria, en intervalos de 10 años con el fin de mantener un certificado válido.

Vía de administración: Vía subcutánea. La administración por vía intramuscular puede usarse si está de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables. No administrar por vía intravascular.

En caso de administración por vía intramuscular, los lugares de inyección recomendados son la región antero-lateral del muslo en bebés y niños pequeños (6 meses a 2 años de edad), y el músculo deltoides en niños mayores y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- Inserto para jeringa precargada (Presentación unidosis 03/2011)
- Inserto para multidosis (Presentación Multidosis 12/2010)
- Información para prescribir para jeringa precargada (Presentación unidosis 13-12-2010.)
- Información para prescribir para multidosis (Presentación Multidosis 25-04-2013)
- Resumen de Características de Producto Jeringa precargada (Presentación unidosis 13-12-2010)
- Resumen de Características de Producto para multidosis (Presentación Multidosis 25-04-2013)

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para jeringa precargada (Presentación unidosis 03/2011)
- Inserto para multidosis (Presentación Multidosis 12/2010)
- Información para prescribir para jeringa precargada (Presentación unidosis 13-12-2010.)
- Información para prescribir para multidosis (Presentación Multidosis 25-04-2013)
- Resumen de Características de Producto Jeringa precargada (Presentación unidosis 13-12-2010)
- Resumen de Características de Producto para multidosis (Presentación Multidosis 25-04-2013)

Acta No. 27 de 2014

Página 137 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Profilaxis de la fiebre amarilla

Contraindicaciones:

- **Reacción de hipersensibilidad a los huevos, proteínas de pollo, o cualquier componente de Stamaril.**
- **Reacciones graves de hipersensibilidad (p.ej., anafilaxis) después de una inyección anterior de cualquier vacuna contra la fiebre amarilla.**
- **Inmunodepresión, bien congénita, idiopática o a consecuencia de un tratamiento con corticoides por vía general (en dosis superiores a las usadas por vía local o en inhalación), o debida a radioterapia o a medicamentos citotóxicos.**
- **Historia de disfunción del timo (incluyendo timoma, timectomía).**
- **Infección sintomática por VIH.**
- **Infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada.**
- **Niños menores de 6 meses.**
- **Enfermedad febril aguda en curso.**

Precauciones y Advertencias:

Como sucede con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer siempre de un tratamiento médico adecuado y se debe efectuar siempre un seguimiento en caso de que suceda una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad después de la administración de la vacuna.

Stamaril sólo debe administrarse a personas que están/estarán en riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla o que deben ser vacunadas para cumplir con reglamentación sanitaria internacional. Antes de cualquier vacunación contra la fiebre amarilla, se debe tener especial cuidado en identificar a aquellas personas que pueden presentar un riesgo elevado de reacciones adversas después de la vacunación

Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND):

Muy raramente, se han informado casos de enfermedades neurotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND), con secuelas o resultado mortal en algunos casos. Los síntomas clínicos aparecieron en el primer mes después de la vacunación e incluyeron fiebre alta con cefalea que puede evolucionar en confusión mental, encefalitis/encefalopatía, meningitis, déficit neurológicos centrales o síndrome de Guillain Barré.

Acta No. 27 de 2014

Página 138 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hasta la fecha, las personas afectadas por esta patología han sido sujetos primo-vacunados. El riesgo parece que es mayor en sujetos de edad superior a 60 años aunque también se han informado casos en personas más jóvenes o después de una transmisión a bebés lactantes durante la lactancia.

Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD):

Muy raramente, se han informado casos de enfermedades viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD) que se parecen a una infección fulminante por el virus de tipo salvaje. Los síntomas clínicos pueden incluir fiebre, fatiga, mialgias, cefaleas, hipotensión, y pueden evolucionar en acidosis metabólica, citolisis hepática y muscular, linfocitopenia y trombocitopenia, fallo renal o respiratorio. El índice de mortalidad es de alrededor del 60%. Hasta la fecha, todos los casos de enfermedades viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla han aparecido en sujetos primo-vacunados con un comienzo a los 10 días de la vacunación. El riesgo parece que es mayor en aquellas personas de edad superior a 60 años aunque también se han informado casos en personas más jóvenes. Las patologías del timo también han sido reconocidas como un factor de riesgo potencial.

Sujetos inmunodeprimidos:

Stamaril no debe administrarse a personas inmunodeprimidas. Si la inmunodepresión es temporal, se debe retrasar la vacunación hasta que la función inmune haya vuelto a la normalidad. Se recomienda a los pacientes que han recibido corticoesteroides por vía general durante 14 o más días que retrasen la vacunación hasta al menos un mes después del fin del tratamiento.

Infección por VIH:

Stamaril no debe administrarse a personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada. Sin embargo, los datos actuales no son suficientes para determinar los parámetros inmunológicos que podrían diferenciar a las personas que pueden vacunarse de forma segura y que podrían desarrollar una respuesta inmune protectora de aquellas en quienes la vacunación podría ser potencialmente peligrosa e ineficaz. Por lo tanto, si un sujeto con infección asintomática por VIH no puede evitar viajar a un área endémica, se deben tener en

cuenta las recomendaciones oficiales al considerar la relación entre el beneficio y los riesgos de la vacunación.

Niños nacidos de madres VIH positivas:

Los niños de al menos 6 meses de edad pueden ser vacunados si se confirma que no están infectados por VIH. Los niños de al menos 6 meses de edad infectados por VIH que necesitarían protección contra la fiebre amarilla deben ser enviados a un equipo de pediatría especializado para obtener recomendación sobre si se deben o no vacunar.

Edad:

Niños de edad comprendida entre 6 y 9 meses

Stamaril no debe administrarse a niños de edad inferior a 6 meses (ver sección 4.3). Los niños de edad comprendida entre 6 y 9 meses sólo pueden ser vacunados en circunstancias especiales (p.ej. durante grandes epidemias) y en base a las recomendaciones oficiales vigentes.

Personas de edad igual o superior a 60 años:

Algunas reacciones adversas graves y potencialmente letales (incluyendo reacciones sistémicas y neurológicas que duran más de 48 horas, incluyendo enfermedades neurotrópicas y viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla) parecen suceder con mayor frecuencia a partir de los 60 años de edad. Por lo tanto, la vacuna sólo debe administrarse a aquellas personas que tengan un riesgo elevado de contraer la fiebre amarilla.

Stamaril no debe administrarse por vía intramuscular a personas con algún trastorno hemorrágico, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas con terapia anticoagulante debido a que la inyección por vía intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección. En este caso se debe usar la vía subcutánea. No se debe administrar esta vacuna a pacientes que presenten raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa.

Transmisión:

Existen muy pocos casos informados que sugieran que se pueda producir una transmisión del virus vacunal de la fiebre amarilla al bebé lactante durante la lactancia por medio de una madre vacunada después del parto. En caso de transmisión, los bebés lactantes pueden eventualmente desarrollar una enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YELAND) de la que se curan.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No se han realizado estudios de reproducción animal con Stamaril y se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos no indican efectos adversos de Stamaril en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. No obstante, Stamaril debe administrarse a mujeres embarazadas sólo cuando sea absolutamente necesario y sólo después de una cuidadosa consideración de la relación entre el beneficio y los riesgos.

Lactancia:

Debido al riesgo probable de transmisión de la cepa viral de la vacuna al bebé lactante durante la lactancia, Stamaril no debe administrarse a las madres que dan de lactar salvo en caso de necesidad claramente identificada como en el contexto de la lucha contra una epidemia, y después de una consideración de la relación entre el beneficio y los riesgos.

Reacciones adversas:

Datos obtenidos de estudios clínicos:

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes ocurridas después de la administración de la vacuna fueron reacciones locales, informadas en aproximadamente el 16% de los sujetos. Las siguientes reacciones adversas provienen de un estudio clínico reciente en el que 106 sujetos adultos sanos recibieron Stamaril. Las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente, usando la convención siguiente:

- **Muy frecuentes:** $\geq 1/10$
- **Frecuentes:** $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- **Poco frecuentes:** $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefaleas

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náusea, diarrea, vómitos

Poco frecuentes: Dolor abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Mialgias

Poco frecuentes: Artralgias

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Reacciones locales (incluyendo dolor, enrojecimiento, hematoma, induración, hinchazón)

Frecuentes: Fiebre, astenia.

Datos obtenidos después de la comercialización:

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales después de la comercialización de Stamaril. Se basa en informes espontáneos y por lo tanto se desconocen las frecuencias.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxis, angioedema.

Trastornos del sistema nervioso:

Se han informado casos de enfermedad neurotrópica (conocida como YEL-AND), algunos de los cuales han resultado mortales, después de la vacunación contra la fiebre amarilla. La enfermedad neurotrópica se puede manifestar como fiebre elevada acompañada de cefaleas que pueden evolucionar en confusión mental, letargo, encefalitis/encefalopatía y meningitis. Se han informado otros signos y síntomas neurológicos que incluyen convulsión, síndrome de Guillain-Barré y déficits neurológicos focales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Se han informado casos de enfermedad viscerotrópica (conocida como YEL-AVD y anteriormente descrita como “Fallo Órgano-Sistémico Múltiple Febril”) después de la vacunación contra la fiebre amarilla algunos de los cuales han sido mortales. La enfermedad viscerotrópica puede manifestarse en fiebre, fatiga, mialgias, cefaleas e hipotensión y puede evolucionar en acidosis metabólica, citolisis muscular hepática, linfocitopenia y trombocitopenia, fallo renal o respiratorio.

Información adicional en población especial:

La inmunodeficiencia congénita o adquirida ha sido identificada como un factor de riesgo de enfermedad neurotrópica. Una edad superior a 60 años se ha identificado como un factor de riesgo de desarrollar enfermedades neurotrópicas y viscerotrópicas asociadas a la vacunación contra la fiebre amarilla. También se ha identificado un historial médico de patología del timo como un factor de riesgo de enfermedad viscerotrópica.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Stamaril no debe mezclarse con ninguna otra vacuna o medicamento en la misma jeringa. Si es necesario administrar una (o varias) vacuna(s) inyectable(s) al mismo tiempo que Stamaril, se debe administrar cada una en un lugar de inyección separado (y preferiblemente en una extremidad distinta). Stamaril puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión si no hay discrepancia con las recomendaciones oficiales. Stamaril puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna que contiene el polisacárido capsular de la fiebre tifoidea Vi y/o las vacunas inactivadas contra la hepatitis A. Stamaril no debe administrarse a personas que están recibiendo una terapia inmunodepresora (p.ej. agentes citotóxicos, corticoides por vía parenteral en dosis superiores a las utilizadas normalmente por vía local o en inhalación).

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Vacunación primaria:

Adultos y niños, a partir de los 9 meses: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Niños menores de 9 meses: La vacuna no debe administrarse a niños menores de 6 meses. La vacunación contra la fiebre amarilla no se recomienda normalmente en niños entre 6 y 9 meses de edad excepto en circunstancias concretas y de acuerdo con las recomendaciones oficiales. En este caso, la dosis debe ser la misma que para niños mayores y adultos.

La vacuna debe administrarse al menos 10 días antes de entrar en un área endémica ya que este plazo corresponde al tiempo necesario para alcanzar la inmunidad protectora.

Ancianos:

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, debido a un mayor riesgo de enfermedades graves y potencialmente mortales asociadas a la vacuna

contra la fiebre amarilla a partir de los 60 años de edad, sólo se debe administrar la vacuna cuando se considere que el riesgo de contraer la fiebre amarilla es elevado e inevitable

Re-vacunación:

Se recomienda la re-vacunación con una sola dosis de 0,5 ml cada 10 años en personas con riesgo de exposición. La reglamentación sanitaria internacional requiere la re-vacunación, usando la misma dosis que para la vacunación primaria, en intervalos de 10 años con el fin de mantener un certificado válido.

Vía de administración: Vía subcutánea. La administración por vía intramuscular puede usarse si está de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables. No administrar por vía intravascular.

En caso de administración por vía intramuscular, los lugares de inyección recomendados son la región antero-lateral del muslo en bebés y niños pequeños (6 meses a 2 años de edad), y el músculo deltoides en niños mayores y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

3.1.3.10. WILFACTIN® 100 UI/mL

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

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

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Wilfactin 500 UI/5mL

Wilfactin 2000UI/20mL

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

Acta No. 27 de 2014

Página 144 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de

complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

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

El medicamento contiene sodio.

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

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

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

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

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

Se han observado raros casos de hipertermia.

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

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

Dosificación y grupo etario:

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

Dosis:

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

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

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

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

Primera inyección:

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente

Acta No. 27 de 2014

Página 147 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

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

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

Inyecciones posteriores:

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

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

Profilaxis:

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 27 de 2014

Página 148 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Prospecto informativo para el paciente versión Junio 2013

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

3.1.3.11. PREVENAR[®] VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEINA)

Expediente : 20011362
Radicado : 2014104811
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 0.5 mL de suspensión inyectable contiene:

Polisacárido serotipo 1 2.2 µg
Polisacárido serotipo 3 2.2 µg
Polisacárido serotipo 4 2.2 µg
Polisacárido serotipo 5 2.2 µg
Polisacárido serotipo 6A 2.2 µg
Polisacárido serotipo 6B 4.4 µg
Polisacárido serotipo 7F 2.2 µg
Polisacárido serotipo 9V 2.2 µg
Polisacárido serotipo 14 2.2 µg
Polisacárido serotipo 18C 2.2 µg
Polisacárido serotipo 19A 2.2 µg
Polisacárido serotipo 19F 2.2 µg
Polisacárido serotipo 23F 2.2 µg
Proteína transportadora CRM 197 32 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6a, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19a, 19f, y 23f del *Streptococcus pneumoniae*. La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad

Acta No. 27 de 2014

Página 149 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6a, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19a, 19f, y 23f del *Streptococcus pneumoniae*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de tercer nivel para la vacuna en mención y que corresponde a la aprobación de estándar de referencia usado en el ensayo de Nefelometría para la determinación de la antigenicidad total de los serotipos individuales.

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

3.1.3.12. FLUAD

Expediente : 19947475
Radicado : 2014120786
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L -

Composición: cada jeringa prellenada de 0,5 mL contiene:

Cepa equivalente a hemaglutinina virale 15 µg para cada una de las siguientes cepas: A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 (cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181), A/Victoria/361/2011 (H3N2) (cepa análoga: A/Victoria/361/2011, Ivr-165) y B/Wisconsin/1/2010

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la influenza en las personas ancianas (65 años de edad y mayores), especialmente aquellas con un mayor riesgo de complicaciones asociadas (por ejemplo, pacientes afectados por enfermedades crónicas subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).

Acta No. 27 de 2014

Página 150 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Grupo etario: Persona ancianas (65 años de edad y mayores).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o cualquiera que haya tenido una reacción anafiláctica a una vacuna antigripal anterior.

La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario.

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

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

1. En el proceso de acondicionamiento de los filtros.
2. Reemplazo del contenedor usado para el almacenamiento intermedio en la fabricación del principio activo y transporte al sitio de manufactura en Siena Italia.

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

3.1.3.13. VIALEBEX® 10 g/ 50 mL

Expediente : 20021717

Radicado : 2014108814

Fecha : 2014/09/29

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

Composición: Cada vial contiene albumina humana de origen plasmático 10 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 27 de 2014

Página 151 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una hipovolemia y que la utilización de un coloide es adecuada. La elección de albúmina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albúmina o a cualquiera de sus excipientes.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la modificación consistente en la actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Francia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera recomienda aprobar la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen Francia para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que las modificaciones fueron validadas adecuadamente.

3.1.3.14. VIALEBEX® 20 g/100mL

Expediente : 20049988
Radicado : 2014109048
Fecha : 2014/09/29
Fabricante : Lfb Biomedicaments - Les Ulis Site
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial por 100 mL contiene albumina humana de origen plasmático 20 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una hipovolemia y que la utilización de un coloide es adecuada. La elección de albúmina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albúmina o a cualquiera de sus excipientes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la modificación consistente en la actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Francia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera recomienda aprobar la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen Francia para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que las modificaciones fueron validadas adecuadamente.

3.1.3.15. INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249

Radicado : 2014042099

Fecha : 2014/10/24

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

Composición: Cada jeringa prellenada con suspensión inyectable por 0,5 mL contiene:

Toxoide pertussis 25 µg, hemaglutinina filamentosa (FHA) 25 µg, pertactina (69 KDA proteína de la membrana externa), adsorbida en sales de aluminio (bajo suspensión de hidróxido de aluminio) 8 µg, toxoide difterico (DT), (no menos de 30 UI), toxoide tetánico (TT), (no menos de 40 UI), virus inactivado de polio tipo 1, (mahoney semilla) 40 UI, virus inactivado de polio tipo 2 (Mef-1 semilla) 8 U, virus inactivado de polio tipo 3 (Sankett Semilla) 32 U, conjugado de polisacarido capsular purificado de HIV(*Haemophilus influenzae* tipo b) y toxoide tetánico de 30 a 50 µg correspondiente a 10 µg de polisacarido capsular purificado de HIB

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes desde la edad de dos (2) meses, contra difteria, tetanos, pertussis, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo B.

También está indicado para dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos DPT, polio y HIB.

Contraindicaciones: El producto no se debe administrar a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan demostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada HIB. Niños que han experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a la administración de una vacuna que contenga pertussis.

El grupo de Registro Sanitario solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar respecto a que si el retiro de las prueba de detección de agentes extraños en los cultivos celulares de control (prueba de inoculación de células de riñón de conejo (RK) y células primarias de riñón de cercopitheus (PMKC)) para el bulk del monovalente de polio puede afectar la seguridad del producto, teniendo en cuenta que es una prueba que solicita la Farmacopea Europea y que el usuario declara para la liberación del producto se estarán realizando las pruebas por inoculación de células diploides humanas y células de riñón de cercopitheus y que utiliza células Vero para la replicación del virus de polio.

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

3.1.3.16. FACTANE® 500 U.I

Expediente : 20022583
Radicado : 2014109022
Fecha : 2014/10/24
Fabricante : LFB Biomedicaments
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene factor VIII de coagulación humano 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII.

Acta No. 27 de 2014

Página 154 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El tratamiento puede ser seguido por los pacientes que desarrollan una inhibición al factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a una tasa inferior de 5 unidades de bethesda (UB) si la respuesta clínica persiste con un aumento de tasa del factor VIII circulante. El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento del inhibidor por inducción de tolerancia inmune. El factane no contiene el factor Willebrand en cantidad.

Contraindicaciones: El Factane está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los constituyentes de la preparación.

El factane no contiene el factor Willebrand en cantidad suficiente para ser utilizado solo en la enfermedad de Willebrand.

Embarazo y lactancia: La hemofilia a es una enfermedad que afecta casi exclusivamente al sexo masculino, por lo que la inocuidad de los concentrados de factor VIII, en mujeres embarazadas no se ha evaluado en estudios clínicos controlados. El experimento en animales no es suficiente para establecer la seguridad respecto a la reproducción, al desarrollo del embarazo o desarrollo del embrión o del feto y del desarrollo post-natal. Por consiguiente el factor VIII de coagulación humana no será prescrito sino en caso de necesidad absoluta durante el embarazo y la lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la modificación consistente en la actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Francia.

Así mismo el grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, pide tener presente la alerta recientemente emitida por la agencia francesa (ANSM) el día 01/04/2014 con respecto a la retirada de lotes de hemoderivados obtenidos a partir de plasma como medida preventiva, debido a que se tiene reportado un caso de enfermedad por priones del mal de CREUTZFELDT JAKOB en uno de los donantes. La alerta podrá visualizarse en el link: [HTTP://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/INFORMATIONS-DE-SECURITE-RETRAITS-DE-LOTS-ET-DE-PRODUITS/MEDICAMENTS-DERIVES-DU-SANG-LFB-BIOMEDICAMENTS-RAPPEL-DE-LOTS5](http://ANSM.SANTE.FR/S-INFORMER/INFORMATIONS-DE-SECURITE-RETRAITS-DE-LOTS-ET-DE-PRODUITS/MEDICAMENTS-DERIVES-DU-SANG-LFB-BIOMEDICAMENTS-RAPPEL-DE-LOTS5).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación del producto Factane 500 UI, consistente en la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen en Francia,

para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

3.1.3.17. SUBGAM

Expediente : 19997589

Radicado : 2014029831

Fecha : 2014/10/24

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

Composición: Cada frasco vial contiene inmunoglobulina humana G 750 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para la terapia de reemplazo en adultos y niños en síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia severa combinada. Deficiencia de subclases de IGG con infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: A la gammaglobulina, no se deben aplicar vacunas de virus vivos sino hasta seis (6) semanas después de la inyección de inmunoglobulina. No debe ser administrado por vía intravenosa, ni por vía intramuscular en casos de trombocitopenia severa y otros desórdenes de la hemostasis.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información referente a la actualización del Plasma Master File para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización del Plasma Master File para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

3.1.3.18. TOUJEO®

Acta No. 27 de 2014

Página 156 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20082633
Radicado : 2014120412
Fecha : 2014/09/19
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi – Aventis Deutschland GMBH

Composición: Cada mL contiene 10.91 mg de insulina glargina, que corresponden a 300 U de insulina glargina.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Presentaciones comerciales:

Solución para inyección en lapicera/pluma dosificadora pre-llenada (con cartucho con 1,5ml), descartable

1 lapicera/pluma x 450 unidades/1.5 ml

3 lapiceras/plumas x 450 unidades /1.5 ml.

5 lapiceras/plumas x 450 unidades /1.5 ml

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos

Contraindicaciones: Toujeo® no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

General:

La terapia de insulina por lo general necesita de habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre

o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico.

En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

- **Hipoglucemia:**

El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regímenes de tratamiento.

Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

- Si mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la Sección Interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.

La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- Cambio en el área de inyección
- Aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- Ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- Enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Consumo de alcohol
- Algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- Tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente, los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

- Enfermedad inter-recurrente

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario

ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

- **Prevención de errores de administración**

Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada SoloStar hacia una jeringa.

También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso de Toujeo® SoloStar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con Toujeo® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- **Hipoglucemia**

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- Ojos

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

- Lipodistrofia

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de Toujeo® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con Toujeo® (2,5%) y en los pacientes tratados con Lantus (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica:

Acta No. 27 de 2014

Página 161 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- Otras reacciones

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando Toujeo® y Lantus, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- Población pediátrica

No se ha establecido el perfil de seguridad para pacientes ≤ 18 años de edad.

Interacciones: Un número de sustancias que afecta el metabolismo de la glucosa y pueden necesitar de ajuste en la dosis de insulina y, en especial, de un monitoreo estrecho.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Productos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamidas.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante:

Corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpatomiméticos (como la adrenalina, salbutamol, terbutalina); glucagón; isoniácida; derivados de la fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (por ejemplo, en los anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o bien debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual puede a veces venir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpatolíticos como los betabloqueadores, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden reducirse o estar ausente

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La insulina glargina 300 U/mL (Toujeo®) es un producto análogo recombinante de la insulina humana de acción prolongada.

Estas unidades son exclusivamente de Toujeo® y no son las mismas que las Unidades Internacionales, ni las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Toujeo® exhibe un perfil hipoglucemiante más prolongado y constante que Lantus.

Toujeo® se administra por vía subcutánea.

Toujeo® se administra una vez al día, en cualquier hora del día, de preferencia siempre a la misma hora de cada día.

Toujeo® permite una mayor flexibilidad en la administración una vez por día. En caso necesario, los pacientes pueden administrarse sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora habitual de administración.

Los niveles de glucemia deseados, así como las dosis y horario de los medicamentos anti-hiperglucémicos deben determinarse y ajustarse individualmente.

Se podría necesitar ajuste de dosis, por ejemplo, si hubiera alteración del peso o estilo de vida del paciente, si hubiera un cambio en el horario de la dosis de insulina o si surgieran otras circunstancias que aumentasen la susceptibilidad a hipo o hiperglucemia. Toda alteración de la dosis de insulina debe realizarse cuidadosamente y exclusivamente bajo supervisión médica.

Toujeo[®] no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento preferido es una inyección intravenosa de insulina de acción corta.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda el monitoreo de la glucemia.

- Inicio de Toujeo[®]

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1:

Toujeo[®] debe usarse una vez al día con la insulina a la hora de comer y necesita de ajustes individuales de dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada es de 0,2 U/kg una vez al día, seguida de ajustes individuales de la posología.

- Cambio de Lantus (insulina glargina 100 U/ml) u otras insulinas básicas a Toujeo[®]

Al cambiar de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia u otro de acción prologada a un régimen con Toujeo[®], será necesario ajustar la cantidad y horario del producto análogo de insulina de acción corta o rápida o de la dosis de cualquier fármaco anti-hiperglucémico.

- El cambio de productos de insulina básica una vez al día a Toujeo[®] una vez al día puede hacerse unidad por unidad con base en la dosis anterior de insulina básica.
- Al realizarse el cambio de productos de insulina básica dos veces al día a Toujeo[®] una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo[®] es del 80% de la dosis diaria total de la insulina básica que se está abandonando.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico estrecho bajo supervisión médica durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes. Al igual que para todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para pacientes que necesiten elevadas dosis de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana, los cuales pueden presentar una mejora destacable de la respuesta a insulina al utilizar insulina glargina.

Al mejorar el control metabólico y, como resultado, aumentar la sensibilidad a insulina (disminución de las necesidades de insulina) pueden necesitarse ajustes posteriores de las dosis de Toujeo[®] y otros productos de insulina o fármacos anti-hiperglucémicos no insulínicos en el régimen de tratamiento.

- Cambio de Toujeo[®] a insulinas básicas 100 U/ml
Se recomienda supervisión médica con un programa de monitoreo estrecho durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes.
Consulte la información de prescripción del producto al cual el paciente se está cambiando.

- Mezcla, dilución
Toujeo[®] no debe mezclarse con ningún otro producto de insulina. La mezcla altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo[®] y provoca precipitación.

Toujeo[®] no debe diluirse. La dilución altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo[®].

Poblaciones Especiales:

Niños:

La seguridad y eficacia de Toujeo[®] no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad).

Personas de edad avanzada:

Toujeo[®] puede usarse en pacientes de edad avanzada. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

Insuficiencia renal:

Toujeo[®] puede usarse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

Insuficiencia hepática:

Toujeo[®] puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes con insuficiencia hepática, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Administración:

Toujeo[®] se administra mediante una inyección en el tejido subcutáneo.

Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección en un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente.

Toujeo[®] no se destina a la administración por vía intravenosa.

La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis habitual subcutánea podría llevar a una hipoglucemia grave.

Toujeo[®] no se destina a la administración mediante una bomba de infusión de insulina.

Toujeo[®] es una solución transparente, no una suspensión. Por lo tanto, no necesita de resuspensión antes del uso.

Con la pluma precargada Toujeo[®] SoloStar, se puede inyectar una dosis de 1 a 80 unidades por inyección, con pasos de 1 unidad.

- El contador de dosis muestra el número de unidades de Toujeo[®] que se inyectarán. La pluma precargada Toujeo[®] SoloStar se ha diseñado específicamente para Toujeo[®], por lo tanto, no es necesario recalcular la dosis.
- Toujeo[®] nunca debe extraerse del cartucho de la pluma precargada hacia una jeringa

Los pacientes también deben ser orientados a no reutilizar las agujas. Se debe colocar una nueva aguja estéril antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede provocar la administración de una dosis inferior o superior. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva concentración

Acta No. 27 de 2014

Página 166 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Inserto CCDS v0-21mar2014
-Información para prescribir CCDS v0-21mar2014

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

Composición: Cada mL contiene 10.91 mg de insulina glargina, que corresponden a 300 U de insulina glargina.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Presentaciones comerciales:

Solución para inyección en lapicera/pluma dosificadora pre-llenada (con cartucho con 1,5ml), descartable

1 lapicera/pluma x 450 unidades/1.5 ml

3 lapiceras/plumas x 450 unidades /1.5 ml.

5 lapiceras/plumas x 450 unidades /1.5 ml

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos

Contraindicaciones: Toujeo® no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

General:

La terapia de insulina por lo general necesita de habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico.

En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

- **Hipoglucemia:**

El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regímenes de tratamiento.

Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

- Si mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la Sección Interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.

La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- Cambio en el área de inyección
- Aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- Ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- Enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Consumo de alcohol
- Algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- Tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente,

los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

- **Enfermedad inter-recurrente**

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

- **Prevención de errores de administración**

Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada SoloStar hacia una jeringa.

También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso de Toujeo® SoloStar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con Toujeo® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:
Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- **Hipoglucemia**

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

- **Ojos**

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

- **Lipodistrofia**

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La

rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- **Reacciones alérgicas**

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de Toujeo® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con Toujeo® (2,5%) y en los pacientes tratados con Lantus (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica:

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- **Otras reacciones**

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando Toujeo® y Lantus, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- **Población pediátrica**

No se ha establecido el perfil de seguridad para pacientes ≤ 18 años de edad.

Interacciones: Un número de sustancias que afecta el metabolismo de la glucosa y pueden necesitar de ajuste en la dosis de insulina y, en especial, de un monitoreo estrecho.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Productos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamidas.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante:

Corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpatomiméticos (como la adrenalina, salbutamol, terbutalina); glucagón; isoniácida; derivados de la fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (por ejemplo, en los anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o bien debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual puede a veces venir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpatolíticos como los betabloqueadores, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden reducirse o estar ausente

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La insulina glargina 300 U/mL (Toujeo®) es un producto análogo recombinante de la insulina humana de acción prolongada.

Estas unidades son exclusivamente de Toujeo® y no son las mismas que las Unidades Internacionales, ni las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Toujeo® exhibe un perfil hipoglucemiante más prolongado y constante que Lantus.

Toujeo® se administra por vía subcutánea.

Toujeo® se administra una vez al día, en cualquier hora del día, de preferencia siempre a la misma hora de cada día.

Toujeo® permite una mayor flexibilidad en la administración una vez por día. En caso necesario, los pacientes pueden administrarse sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora habitual de administración.

Los niveles de glucemia deseados, así como las dosis y horario de los medicamentos anti-hiperglucémicos deben determinarse y ajustarse individualmente.

Se podría necesitar ajuste de dosis, por ejemplo, si hubiera alteración del peso o estilo de vida del paciente, si hubiera un cambio en el horario de la dosis de insulina o si surgieran otras circunstancias que aumentasen la susceptibilidad a hipo o hiperglucemia. Toda alteración de la dosis de insulina debe realizarse cuidadosamente y exclusivamente bajo supervisión médica.

Toujeo® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento preferido es una inyección intravenosa de insulina de acción corta.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda el monitoreo de la glucemia.

- **Inicio de Toujeo®**

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1:

Toujeo® debe usarse una vez al día con la insulina a la hora de comer y necesita de ajustes individuales de dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada es de 0,2 U/kg una vez al día, seguida de ajustes individuales de la posología.

- **Cambio de Lantus (insulina glargina 100 U/ml) u otras insulinas básicas a Toujeo®**

Al cambiar de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia u otro de acción prologada a un régimen con **Toujeo®**, será necesario ajustar la cantidad y horario del producto análogo de insulina de acción corta o rápida o de la dosis de cualquier fármaco anti-hiperglucémico.

- El cambio de productos de insulina básica una vez al día a Toujeo® una vez al día puede hacerse unidad por unidad con base en la dosis anterior de insulina básica.
- Al realizarse el cambio de productos de insulina básica dos veces al día a Toujeo® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo® es del 80% de la dosis diaria total de la insulina básica que se está abandonando.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico estrecho bajo supervisión médica durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes. Al igual que para todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para pacientes que necesiten elevadas dosis de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana, los cuales pueden presentar una mejora destacable de la respuesta a insulina al utilizar insulina glargina.

Al mejorar el control metabólico y, como resultado, aumentar la sensibilidad a insulina (disminución de las necesidades de insulina) pueden necesitarse ajustes posteriores de las dosis de Toujeo® y otros productos de insulina o fármacos anti-hiperglucémicos no insulínicos en el régimen de tratamiento.

- Cambio de Toujeo® a insulinas básicas 100 U/ml

Se recomienda supervisión médica con un programa de monitoreo estrecho durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes.

Consulte la información de prescripción del producto al cual el paciente se está cambiando.

- Mezcla, dilución

Toujeo® no debe mezclarse con ningún otro producto de insulina. La mezcla altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo® y provoca precipitación.

Toujeo® no debe diluirse. La dilución altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo®.

Poblaciones Especiales:

Niños:

La seguridad y eficacia de Toujeo® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad).

Personas de edad avanzada:

Toujeo® puede usarse en pacientes de edad avanzada. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

Insuficiencia renal:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

Insuficiencia hepática:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes con insuficiencia hepática, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Administración:

Toujeo® se administra mediante una inyección en el tejido subcutáneo.

Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección en un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente.

Toujeo® no se destina a la administración por vía intravenosa.

La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis habitual subcutánea podría llevar a una hipoglucemia grave.

Toujeo® no se destina a la administración mediante una bomba de infusión de insulina.

Toujeo® es una solución transparente, no una suspensión. Por lo tanto, no necesita de resuspensión antes del uso.

Con la pluma precargada Toujeo® SoloStar, se puede inyectar una dosis de 1 a 80 unidades por inyección, con pasos de 1 unidad.

- El contador de dosis muestra el número de unidades de Toujeo® que se inyectarán. La pluma precargada Toujeo® SoloStar se ha diseñado específicamente para Toujeo®, por lo tanto, no es necesario recalcular la dosis.
- Toujeo® nunca debe extraerse del cartucho de la pluma precargada hacia una jeringa

Los pacientes también deben ser orientados a no reutilizar las agujas. Se debe colocar una nueva aguja estéril antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede provocar la administración de una dosis inferior o superior. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto CCDS v0-21mar2014 y la Información para prescribir CCDS v0-21mar2014, para el producto de la referencia.

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

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. DICLOFENACO 100 mg + ESOMEPRAZOL 20 mg DICLOFENACO 50 mg + ESOMEPRAZOL 20 mg

Expediente : 20082887
Radicado : 2014124181
Fecha : 2014/09/26

Acta No. 27 de 2014

Página 177 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Galeno Química S.A
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene:
Diclofenaco 50 mg + esomeprazol 20 mg
Diclofenaco 100 mg + esomeprazol 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Presentaciones comerciales: Caja x 10, 20 , 30 y 50 tabletas de liberación retardada.
Muestra médica: Caja x 2 tabletas de liberación retardada.

Indicaciones: Analgésico y antiinflamatorio no esteroideo útil en el tratamiento coadyuvante de afecciones que cursen con inflamación y dolor, tales como osteoartritis (artrosis o enfermedad articular degenerativa) y artritis reumatoide, especialmente en pacientes con riesgo de desarrollar úlcera péptica o síntomas asociados, en quienes se han agotado otras alternativas de tratamiento.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida los principios activos, a los benzoimidazoles sustituidos, y/o cualquier otro componente de la fórmula.
- Embarazo y la lactancia.
- Su uso está contraindicado en: Disfunción hepática severa, pacientes con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, sangrado gastrointestinal, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass), enfermedad cerebrovascular, porfiria y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINES.
- Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intramuscular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, alteración moderada a severa de la función renal y/o alteración moderada de la función hepática, alergia a sulfonamidas y productos relacionados, hiperlipidemia, diabetes, fumadores, enfermedad arterial periférica.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 27 de 2014

Página 178 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) u otros AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo, así como con otros inhibidores de la bomba de protones, 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.
- El uso prolongado de inhibidores de bomba de protones puede conducir a mala absorción de Vitamina B12.

Reacciones adversas:

Diclofenaco:

Gastrointestinales: Dispepsia, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea y flatulencia, alteraciones transitorias de la función hepática, úlcera gastroduodenal y sangrado macro o microscópico gastrointestinal. Dermatológicos: Prurito, erupción cutánea, urticaria y fenómenos de fotosensibilidad. SNC: Cefalea, mareo, vértigo. Endocrinológicos: retención de líquidos. Hematológicos: anemia. Renales: disminución de la función renal.

Esomeprazol: El uso de esomeprazol, ha reportado con mayor frecuencia mareo y dolor de cabeza. Con incidencia menos frecuente o en raras ocasiones: Dolor abdominal, ansiedad, artralgia, astenia, dolor de espalda, eructos, visión borrosa, bronquitis, confusión, constipación, tos, mareo, dispepsia, flatulencia, síndrome parecido a la influenza, hipertensión, hipoquinesia, insomnio, migraña, náusea, dolor de cuello, faringitis, rinitis, incremento de la salivación, sinusitis, rash o picazón, tinnitus, infecciones del tracto respiratorio superior, vértigo, vómito. En raras oportunidades se reportan los siguientes efectos adversos que requerirían atención médica: Anafilaxia, angioedema, dolor en el pecho, disnea, eritema multiforme, gastroenteritis, hiperglicemia, ictericia, neuropatía óptica, alteraciones del habla, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica e infecciones del tracto urinario.

Interacciones:

- Diclofenaco: Debe ser administrado con precaución cuando se administra concomitantemente con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, litio, metotrexate, diuréticos, digoxina, inhibidores ECA, colestiramina y ciclosporina. No debe administrarse concomitantemente con otros AINEs.

Acta No. 27 de 2014

Página 179 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Esomeprazol: El esomeprazol no debe administrarse concomitantemente con clopidogrel porque disminuye los efectos farmacológicos de este último. Puede interferir con la absorción de la ampicilina, sales de hierro y ketoconazol y otros medicamentos cuya biodisponibilidad este determinada por el pH gástrico. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años. Tomar 1 tableta cada 24 horas, o según prescripción médica

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos que justifiquen la racionalidad y utilidad de la asociación propuesta.

3.1.4.2. DIEVAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20071752
Radicado : 2014133731
Fecha : 2014/10/16
Interesado : ABL Pharma Colombia
Fabricante : Laboratorios Andromaco S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene dienogest 2,00 mg, estradiol valerato micronizado 2,00 mg

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal para los síntomas de deficiencia de estrógeno en mujeres post-menopáusicas con más de un año de post-menopausia y que tienen un útero intacto.

Acta No. 27 de 2014

Página 180 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: No se debe emplear Dieval en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación y se debe suspender inmediatamente el uso de éste si se presentan cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo:

- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Sospecha, diagnóstico o antecedentes de cáncer de mamas.
- Hiperplasia endometrial no diagnosticada.
- Sospecha o diagnóstico de tumores malignos dependientes de estrógenos.
- Trombosis Venosa Profunda (TEV) o embolia pulmonar en los últimos dos años.
- Enfermedad hepática aguda o crónica.
- Hipertrigliceridemia.
- Tromboembolismo venoso o activo en los últimos 2 años (angina, infarto al miocardio).
- Embarazo y lactancia
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Porfiria

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Dieval se aconseja hacer historia clínica y monitorización de parámetros, como en toda TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal), y suspender al tratamiento si aparecen determinadas patologías. Hay que descartar embarazo.

Sí está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo beneficio del uso para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos.

En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quién decidirá si se debe interrumpir su empleo.

- Miomas (Leíomioma).
- Antecedentes de tumores dependientes de estrógenos.
- Hipertensión arterial.
- Tromboembolismo venoso idiopático previo o actual (Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar).
- Alteraciones hepáticas.

- Diabetes Mellitus
- Antecedentes o sospecha de factores de riesgo de alteraciones trombo embolicas.
- Endometriosis, hiperplasia endometrial.
- Insuficiencia renal, Insuficiencia cardiaca, dado que los estrógenos pueden provocar retención de líquido.
- Hipertrigliceridemia familiar.
- Colelitiasis, epilepsia, asma.

A largo plazo Dieval podría incrementar el riesgo de padecer episodios tromboembólicos, cólicos biliares, cáncer de mama y accidentes cerebro vasculares. Por tanto, se recomiendan pausas cortas menores de un año y posiblemente limitadas a 6 meses, fomentando las posibles alternativas terapéuticas, entre las que están los cambios del estilo de vida, dejar de fumar, dieta equilibrada y ejercicio moderado.

Tromboembolismo Venoso:

Durante el uso de TRH puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de TRH pero no existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de TRH.

Los síntomas que se pueden presentar con un tromboembolismo venoso son: dolor o hinchazón de piernas, tos de aparición brusca, dolor de cabeza fuerte e Inusual y prolongada, perdida súbita de la visión parcial o completa, diplopía, dificultad para hablar con claridad, mareos, colapso con o sin convulsiones focales, dolor súbito e intenso en el pecho, el cual puede irradiar al brazo izquierdo, dificultad para respirar (disnea repentina), debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o a una parte del cuerpo, trastornos motores, dificultad para andar o sujetar cosas y abdomen agudo.

Si se produce o se sospecha de algunos de estos síntomas después del inicio del tratamiento, éste se debe suspender.

El riesgo de tromboembolismo (arterial y/o venoso) aumenta con los siguientes factores:

- Edad.

- Tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).
- Antecedentes familiares positivos (por ejemplo, tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Sí se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de comenzar con TRH.
- Obesidad (Índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m²).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Valvulopatía Cardíaca
- Fibrilación auricular
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor.

El riesgo de tromboembolismo venoso puede aumentar temporalmente con inmovilización prolongada, traumatismos importantes o cirugía mayor y en los casos en los que se prevé una inmovilización prolongada tras cirugía electiva (principalmente, abdominal u ortopédica en extremidades inferiores) debe considerarse la Interrupción temporal de la TRH 4-6 semanas antes, si es posible.

La TRH puede aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso. En pacientes que padecen de TEV recurrente y se encuentran en tratamiento con anticoagulantes, es aconsejable realizar una valoración en la relación riesgo-beneficio. Sí existen antecedentes personales o familiares importantes de tromboembolismo recurrente o aborto espontáneo recurrente deberían investigarse con objeto de excluir una predisposición trombofílica.

Tumores:

Al utilizar cualquier TRH, se deben realizar exploraciones regulares de las mamas y/o mamografías de acuerdo con las prácticas actualmente aceptadas para mujeres sanas. El uso de combinaciones de estrógenos con progestágenos puede aumentar el riesgo de cáncer de mamas.

La administración de estrógenos durante largos periodos de tiempo (mínimo 10 años de uso) aumenta el riesgo de desarrollar tumores y anomalías en el útero. Por lo que se deben realizar monitoreos más frecuentes para la detección de potenciales problemas.

Durante los primeros meses de tratamiento pueden producirse hemorragias por disrupción o manchados. Sí persisten tras 2-3 meses debe suspenderse el tratamiento. Debe estudiarse el motivo de la aparición de hemorragia irregular durante el tratamiento

o de su mantenimiento una vez suspendido éste; puede estar Indicada una biopsia endometrial.

Otros:

La asociación Estradiol valerato 2 mg/Dienogest 2 mg no ha sido probada en personas mayores de 65 años, por lo que se no es recomendable utilizarla pasada esa edad.

En algunas pacientes en tratamiento con combinaciones de estrógenos/progestágenos se han observado alteraciones en la tolerancia a la glucosa por lo que se recomienda una observación cuidadosa en pacientes con antecedentes o que padecen diabetes. Además, se debe reconsiderar el tratamiento si existe empeoramiento de asma o epilepsia.

Los estrógenos pueden producir retención de líquido, por lo que se debe tener cuidado con las personas que presentan alteraciones en el riñón o corazón.

Embarazo y Lactancia:

Estradiol puede producir anomalías fetales, por lo tanto, está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que pueden quedar embarazadas.

Estradiol es capaz de excretarse en la leche materna y la administración de estrógenos en madres lactantes, se ha asociado con disminución de la cantidad de leche materna. Se desconoce si el dienogest se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se debe suspender la lactancia o la administración de este medicamento (está contraindicado).

De todas formas actualmente no existen Indicaciones de la TRH durante el embarazo o el periodo post parto inmediato, debido a que esta situación es poco probable. Por lo tanto, Dieval no está indicado Durante el embarazo o la lactancia.

¿Cuándo debe interrumpir el tratamiento con Dieval y acudir al médico?

Deje de tomar Dieval y consulte inmediatamente a su médico si observa posibles signos de trombosis (coágulo sanguíneo), infarto de miocardio o accidente cerebro vascular, tos desacomunada, dolor intenso en el pecho que puede alcanzar el brazo izquierdo, sensación de falta de aire súbita e inexplicable, cualquier dolor de cabeza o jaqueca desacomunada, grave o prolongada, dificultad o imposibilidad para hablar, cambios repentinos de la audición, sentido del gusto o el olfato, mareos o desvanecimiento, debilidad o adormecimiento de cualquier parte del cuerpo, dolor intenso en el abdomen (repentino o continuo), dolor intenso o hinchazón de cualquiera de las dos piernas.

Reacciones adversas: Los efectos adversos más frecuentes que se pueden producir usando Dieval son: cefaleas, migrañas, mareos, fatiga, anorexia, estados de ánimo

depresivo, náuseas, dolor abdominal, sensibilidad o dolor mamario, hipertensión, diarrea, vulvovaginitis, engrosamiento de la pared endometrial y elevación de GGT y cambios del peso corporal. Otras menos frecuentes son gastritis, insomnio, nerviosismo, eczema, dermatitis, sudoración excesiva, meteorismo, pérdida del cabello, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones de lípidos plasmáticos, incrementos de glucosa sanguínea, alteración de la libido, anemia, tromboflebitis, estreñimiento y dolor de piernas.

Interacciones: Usted debe informar a su médico o farmacéutico de todos los medicamentos que esté tomando, ya sea con o sin receta. Se debe tener en cuenta la aparición de posibles interacciones farmacológicas en el tratamiento de Dieval en conjunto con los siguientes medicamentos, ya que todas éstas podrían producir un incremento en el clearance de las hormonas sexuales, debido a una posible inducción enzimática, lo que llevaría a reducir la eficacia clínica.

- Hidantoínas,
- Fenobarbital, fenitoína,
- Prímidona,
- Carbamazepina,
- Rifampicina, efivarenc

También se sospecha que con:

- Oxcarbazepina,
- Opiramato,
- Felbamato,
- Griseofulvina

Preparaciones de hierbas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
La ingestión aguda de paracetamol o alcohol podrían aumentar la biodisponibilidad del estradiol y elevar los niveles circulantes por lo que podría requerir un ajuste de dosis de Dieval.

Dosificación y Grupo Etario:

El médico debe Indicar la posología y el tipo de tratamiento a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es de 1 comprimido recubierto cada 24 horas.

La experiencia de este fármaco en mayores de 65 años es limitada

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado bajo el número de la referencia

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

Composición: Cada comprimido recubierto contiene dienogest 2,00 mg, estradiol valerato micronizado 2,00 mg

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal para los síntomas de deficiencia de estrógeno en mujeres post-menopáusicas con más de un año de post-menopausia y que tienen un útero intacto.

Contraindicaciones: No se debe emplear Dieval en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación y se debe suspender inmediatamente el uso de éste sí se presentan cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo:

- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Sospecha, diagnóstico o antecedentes de cáncer de mamas.
- Hiperplasia endometrial no diagnosticada.
- Sospecha o diagnóstico de tumores malignos dependientes de estrógenos.
- Trombosis Venosa Profunda (TEV) o embolia pulmonar en los últimos dos años.
- Enfermedad hepática aguda o crónica.
- Hipertrigliceridemia.
- Tromboembolismo venoso o activo en los últimos 2 años (angina, infarto al miocardio).

Acta No. 27 de 2014

Página 186 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Embarazo y lactancia
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Porfiria

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Dieval se aconseja hacer historia clínica y monitorización de parámetros, como en toda TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal), y suspender al tratamiento si aparecen determinadas patologías. Hay que descartar embarazo.

Sí está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo beneficio del uso para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos.

En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quién decidirá si se debe interrumpir su empleo.

- Miomas (Leíomioma).
- Antecedentes de tumores dependientes de estrógenos.
- Hipertensión arterial.
- Tromboembolismo venoso idiopático previo o actual (Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar).
- Alteraciones hepáticas.
- Diabetes Mellitus
- Antecedentes o sospecha de factores de riesgo de alteraciones trombo embolicas.
- Endometriosis, hiperplasia endometrial.
- Insuficiencia renal, Insuficiencia cardiaca, dado que los estrógenos pueden provocar retención de líquido.
- Hipertrigliceridemia familiar.
- Colelitiasis, epilepsia, asma.

A largo plazo Dieval podría incrementar el riesgo de padecer episodios tromboembólicos, cólicos biliares, cáncer de mama y accidentes cerebro vasculares. Por tanto, se recomiendan pausas cortas menores de un año y posiblemente limitadas a 6 meses, fomentando las posibles alternativas

terapéuticas, entre las que están los cambios del estilo de vida, dejar de fumar, dieta equilibrada y ejercicio moderado.

Tromboembolismo Venoso:

Durante el uso de TRH puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de TRH pero no existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de TRH.

Los síntomas que se pueden presentar con un tromboembolismo venoso son: dolor o hinchazón de piernas, tos de aparición brusca, dolor de cabeza fuerte e Inusual y prolongada, pérdida súbita de la visión parcial o completa, diplopía, dificultad para hablar con claridad, mareos, colapso con o sin convulsiones focales, dolor súbito e intenso en el pecho, el cual puede irradiar al brazo izquierdo, dificultad para respirar (disnea repentina), debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o a una parte del cuerpo, trastornos motores, dificultad para andar o sujetar cosas y abdomen agudo.

Si se produce o se sospecha de algunos de estos síntomas después del inicio del tratamiento, éste se debe suspender.

El riesgo de tromboembolismo (arterial y/o venoso) aumenta con los siguientes factores:

- Edad.
- Tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).
- Antecedentes familiares positivos (por ejemplo, tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Sí se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de comenzar con TRH.
- Obesidad (Índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m²).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Valvulopatía Cardíaca
- Fibrilación auricular

- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor.

El riesgo de tromboembolismo venoso puede aumentar temporalmente con inmovilización prolongada, traumatismos importantes o cirugía mayor y en los casos en los que se prevé una inmovilización prolongada tras cirugía electiva (principalmente, abdominal u ortopédica en extremidades inferiores) debe considerarse la Interrupción temporal de la TRH 4-6 semanas antes, si es posible.

La TRH puede aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso. En pacientes que padecen de TEV recurrente y se encuentran en tratamiento con anticoagulantes, es aconsejable realizar una valoración en la relación riesgo-beneficio. Si existen antecedentes personales o familiares importantes de tromboembolismo recurrente o aborto espontáneo recurrente deberían investigarse con objeto de excluir una predisposición trombofílica.

Tumores:

Al utilizar cualquier TRH, se deben realizar exploraciones regulares de las mamas y/o mamografías de acuerdo con las prácticas actualmente aceptadas para mujeres sanas. El uso de combinaciones de estrógenos con progestágenos puede aumentar el riesgo de cáncer de mamas.

La administración de estrógenos durante largos periodos de tiempo (mínimo 10 años de uso) aumenta el riesgo de desarrollar tumores y anomalías en el útero. Por lo que se deben realizar monitoreos más frecuentes para la detección de potenciales problemas.

Durante los primeros meses de tratamiento pueden producirse hemorragias por disrupción o manchados. Si persisten tras 2-3 meses debe suspenderse el tratamiento. Debe estudiarse el motivo de la aparición de hemorragia irregular durante el tratamiento o de su mantenimiento una vez suspendido éste; puede estar Indicada una biopsia endometrial.

Otros:

La asociación Estradiol valerato 2 mg/Dienogest 2 mg no ha sido probada en personas mayores de 65 años, por lo que se no es recomendable utilizarla pasada esa edad.

En algunas pacientes en tratamiento con combinaciones de estrógenos/progestágenos se han observado alteraciones en la tolerancia a la glucosa por lo que se recomienda una observación cuidadosa en pacientes con

antecedentes o que padecen diabetes. Además, se debe reconsiderar el tratamiento si existe empeoramiento de asma o epilepsia.

Los estrógenos pueden producir retención de líquido, por lo que se debe tener cuidado con las personas que presentan alteraciones en el riñón o corazón.

Embarazo y Lactancia:

Estradiol puede producir anomalías fetales, por lo tanto, está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que pueden quedar embarazadas.

Estradiol es capaz de excretarse en la leche materna y la administración de estrógenos en madres lactantes, se ha asociado con disminución de la cantidad de leche materna. Se desconoce si el dienogest se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se debe suspender la lactancia o la administración de este medicamento (está contraindicado).

De todas formas actualmente no existen Indicaciones de la TRH durante el embarazo o el periodo post parto inmediato, debido a que esta situación es poco probable. Por lo tanto, Dieval no está indicado Durante el embarazo o la lactancia.

¿Cuándo debe interrumpir el tratamiento con Dieval y acudir al médico?

Deje de tomar Dieval y consulte inmediatamente a su médico si observa posibles signos de trombosis (coágulo sanguíneo), infarto de miocardio o accidente cerebro vascular, tos desacostumbrada, dolor intenso en el pecho que puede alcanzar el brazo izquierdo, sensación de falta de aire súbita e inexplicable, cualquier dolor de cabeza o jaqueca desacostumbrada, grave o prolongada, dificultad o imposibilidad para hablar, cambios repentinos de la audición, sentido del gusto o el olfato, mareos o desvanecimiento, debilidad o adormecimiento de cualquier parte del cuerpo, dolor intenso en el abdomen (repentino o continuo), dolor intenso o hinchazón de cualquiera de las dos piernas.

Reacciones adversas: Los efectos adversos más frecuentes que se pueden producir usando Dieval son: cefaleas, migrañas, mareos, fatiga, anorexia, estados de ánimo depresivo, náuseas, dolor abdominal, sensibilidad o dolor mamario, hipertensión, diarrea, vulvovaginitis, engrosamiento de la pared endometrial y elevación de GGT y cambios del peso corporal. Otras menos frecuentes son gastritis, insomnio, nerviosismo, eczema, dermatitis, sudoración excesiva, meteorismo, pérdida del cabello, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones de lípidos plasmáticos, incrementos de glucosa sanguínea, alteración de la libido, anemia, tromboflebitis, estreñimiento y dolor de piernas.

Interacciones: Usted debe informar a su médico o farmacéutico de todos los medicamentos que esté tomando, ya sea con o sin receta. Se debe tener en cuenta la aparición de posibles interacciones farmacológicas en el tratamiento de Dieval en conjunto con los siguientes medicamentos, ya que todas éstas podrían producir un incremento en el clearance de las hormonas sexuales, debido a una posible inducción enzimática, lo que llevaría a reducir la eficacia clínica.

- Hidantoínas,
- Fenobarbital, fenitoína,
- Prímidona,
- Carbamazepina,
- Rifampicina, efivarenc

También se sospecha que con:

- Oxcarbazepina,
- Opiramato,
- Felbamato,
- Griseofulvina

Preparaciones de hierbas que contengan Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

La ingestión aguda de paracetamol o alcohol podrían aumentar la biodisponibilidad del estradiol y elevar los niveles circulantes por lo que podría requerir un ajuste de dosis de Dieval.

Dosificación y Grupo Etario:

El médico debe Indicar la posología y el tipo de tratamiento a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es de 1 comprimido recubierto cada 24 horas.

La experiencia de este fármaco en mayores de 65 años es limitada

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.11.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014133731, para el producto de la referencia.

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

3.1.4.3. GRIPTOTAL 24/7

Expediente : 20083787
Radicado : 2014134222
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Procter & Gamble Colombia Ltda.
Fabricante : Laboratorio Chile S.A

Composición: Cada tableta contiene paracetamol 500 mg + maleato de clorfeniramina 2 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Analgésico, Antipirético, Antihistamínico.

Tratamiento de síntomas de la gripe y resfriado común, tales como: Dolor de cabeza, Dolor de garganta, Dolor muscular y de cuerpo, Fiebre, Escurrimiento Nasal y Estornudos.

Contraindicaciones: Está contraindicado en aquellas personas con: antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia y niños menores de 12 años, sin indicación médica. Úlcera gastroduenal activa, gastritis, glaucoma de ángulo cerrado y abierto, asma severa, diabetes mellitus, insomnio, desórdenes severos de la función renal y hepática, enfermedad coronaria severa. Trastornos de la coagulación o con antecedentes de ingesta de anticoagulantes. No se debe administrar este medicamento a personas que se encuentren en terapia con inhibidores de la MAO, tranquilizantes u otros depresores del sistema nervioso. No se deben consumir bebidas alcohólicas mientras se está consumiendo este producto.

Precauciones y Advertencias: No administrar por más de 5 días en caso de dolor, por más de 3 días en caso de fiebre o por más de 2 días en caso de dolor de garganta, sin consultar al médico. El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol puede provocar severo daño hepático. No administrar más de 3 g de paracetamol al día. Mantener en lugar seco a no más de 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Si los síntomas de fiebre y dolor no se alivian al cabo de 3 o 4 días, puede significar la presencia de otra enfermedad grave y debe consultar con un médico. Si se encuentra en tratamiento con algún medicamento, el médico debe evaluar la posibilidad de ingerir este producto. No se recomienda su administración o ésta debe vigilarse estrechamente en casos de gota, cistinuria, y cálculos renales. Este medicamento antigripal puede provocar somnolencia; por eso debe evitarse manejar vehículos y operar máquinas peligrosas. No debe excederse la dosis recomendada, puede provocar sobredosis y daño hepático. Este medicamento no debe tomarse en forma prolongada sin indicación médica. Las personas sensibles al paracetamol pueden presentar reacciones alérgicas a la piel, que desaparecen al discontinuar el producto.

Reacciones adversas: Los componentes de la fórmula provocan en ciertas personas algunos efectos colaterales que resultan habituales, leves y transitorios, aunque se han descrito algunas alteraciones sanguíneas con el Acetaminofeno (Paracetamol).

Entre las reacciones más comunes pueden citarse las de carácter alérgico (rash cutáneo, prurito, ataques de asma); otras como cansancio o debilidad corporal, hepatitis y hemorragias gástricas se han descrito en tratamientos prolongados o con dosis elevadas. También este medicamento puede producir somnolencia.

Interacciones: El uso de este producto con: Alcohol, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, barbitúricos, antiparkinsonianos, tranquilizantes u otros agentes depresores del SNC pueden potenciar y prolongar el efecto sedante de clorfenamina. El efecto de los anticoagulantes orales puede ser inhibido al administrar conjuntamente clorfeniramina. El paracetamol interactúa con: alcohol, cloranfenicol y ácido acetilsalicílico.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: 2 tabletas antes de dormir. Si se requiere una segunda dosis, tomarla 6 horas después de la primera.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar el esquema posológico de acuerdo a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la dosis máxima de acetaminofén por cuanto no se deben administrar más de 3 gramos por día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que de acuerdo a la Norma 16.6.0.0.N10 el producto solo debe ser indicado para el tratamiento sintomático del resfriado común.

3.1.4.4. VOKANAMET™ TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20083833
Radicado : 2014134732
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Janssen Ortho, LLC

Composición:

Cada tableta contiene:

Cana/Met – 50 mg/1000 mg
Canagliflozina 51 mg
Clorhidrato de Metformina 1000 mg

Cana/Met – 150 mg/1000 mg
Canagliflozina 153 mg
Clorhidrato de Metformina 1000 mg

Cana/Met – 50 mg/850 mg
Canagliflozina 51 mg
Clorhidrato de Metformina 850 mg

Acta No. 27 de 2014

Página 194 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cana/Met – 150 mg/850 mg
Canagliflozina 153 mg
Clorhidrato de Metformina 850 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: VokanametTM está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola

En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de canagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

VokanametTM está contraindicado en pacientes con:

- Deterioro renal moderado y grave (pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min).
- Acidosis metabólica aguda, que incluye cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Antecedentes de hipersensibilidad a la canagliflozina, a la metformina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

General:

No se ha estudiado el consumo de VokanametTM en pacientes con diabetes tipo 1 y por lo tanto no se recomienda su administración.

Acidosis láctica:

No es frecuente la acidosis láctica, pero puede ocurrir una complicación metabólica crítica (mortalidad alta en la ausencia de tratamiento rápido) debido a la acumulación de metformina. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal importante. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse también

Acta No. 27 de 2014

Página 195 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de alcohol, el deterioro hepático y cualquier enfermedad asociada con hipoxia.

Diagnóstico:

Debe tomarse en consideración el riesgo de acidosis láctica en el caso de síntomas no específicos, tales como calambres, trastornos digestivos, como dolor abdominal y astenia grave.

La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, el dolor abdominal, la hipotermia y el coma. Los hallazgos del laboratorio de diagnóstico son pH sanguíneo disminuido, niveles de lactosa en plasma superiores a 5 mmol/l y un índice de diferencia aniónica y lactato/piruvato aumentado. Si se sospecha la existencia de acidosis metabólica, se debe discontinuar el tratamiento con el producto medicinal y se debe hospitalizar al paciente de inmediato.

Volumen intravascular reducido:

Debido a su mecanismo de acción, la canagliflozina aumenta la excreción de glucosa urinaria (UGE) e induce una diuresis osmótica que puede reducir el volumen intravascular. Los pacientes más susceptibles a las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido (p.ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) incluyen a los pacientes en tratamiento con diuréticos de ASA, los pacientes con insuficiencia renal moderada y los pacientes de ≥ 75 años de edad.

En estudios clínicos sobre la canagliflozina controlados con placebo, se observó un aumento de la incidencia de las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido con la dosis de 300 mg, que se presentaron con mayor frecuencia en los primeros tres meses.

Dado un volumen intravascular reducido, se observaron aumentos promedio pequeños dependientes de la dosis en la creatinina sérica y disminuciones concomitantes de TFGe en las primeras seis semanas del inicio del tratamiento con canagliflozina. En pacientes susceptibles a reducciones mayores del volumen intravascular como las descritas con anterioridad, algunas veces se observaron mayores disminuciones de la TFGe ($> 30\%$) que luego mejoraron y, en raras ocasiones, precisaron la interrupción del tratamiento con canagliflozina.

Se debe advertir a los pacientes para que informen sobre los síntomas relacionados con volumen intravascular reducido. De forma poco frecuente, estas reacciones adversas dieron lugar a la interrupción del tratamiento con canagliflozina y

generalmente se trataron con la modificación del régimen farmacológico antihipertensivo (incluidos los diuréticos) mientras se continuaba con el tratamiento con canagliflozina. En pacientes con reducción del volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio del tratamiento con VokanametTM.

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con VokanametTM. Se recomienda el monitoreo de la función renal más frecuente en pacientes en límite inferior de pacientes normales y en edad avanzada. No debe utilizarse VokanametTM en pacientes con TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² (CrCl < 60 ml/min).

Función renal:

Mientras el riñón excreta la metformina, se debe determinar TFG_e o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento y de manera periódica posteriormente:

- Al menos anualmente en pacientes con una función renal normal
 - Al menos entre dos y cuatro veces al año en pacientes con TFG_e (depuración de creatinina) en el límite inferior de pacientes normales y en edad avanzada
- VokanametTM se debe interrumpir si se presenta evidencia de deterioro renal (por ejemplo, en pacientes con TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min). El tratamiento con VokanametTM no debe iniciarse en pacientes con valores de TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² (CrCl < 60 ml/min) y debe interrumpirse cuando los valores de TFG_e continúen en < 60 ml/min/1,73 m² (CrCl < 60 ml/min).

La disminución de la función renal ocurre más comúnmente en pacientes de edad avanzada y puede ser asintomática. Se debe tener cuidado especial en situaciones donde la función renal se deteriora, por ejemplo al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El/los medicamento(s) concomitantes que pueden afectar la función renal o pueden provocar un cambio hemodinámico importante o interferir con la disposición de la metformina debe/n utilizarse con cuidado.

Administración del agente de contraste yodado:

La administración intravascular de los agentes de contraste yodados en los estudios radiológicos pueden provocar insuficiencia renal, la cual ha sido asociada con la acidosis láctica en pacientes que reciben tratamiento con metformina. Por lo tanto, el tratamiento con VokanametTM debe interrumpirse antes, o en el momento de la prueba y no restablecerse hasta 48 horas más tarde y solamente luego de que se haya vuelto a evaluar la función renal y se haya determinado que la misma es normal.

Cirugía:

Como VokanametTM contiene clorhidrato de metformina, debe discontinuarse el tratamiento 48 horas antes de la cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural. La administración de VokanametTM generalmente no debe reanudarse antes de transcurridas 48 horas y solamente debe hacerse luego de haber vuelto a evaluar la función renal y de haberla hallado normal.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada en tratamiento con VokanametTM que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades imprecisas y poco definidas) debe ser evaluado rápidamente en busca de indicios de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indica, los niveles de pH de la sangre, de lactato, de piruvato y de metformina. Si se produce una acidosis de cualquier tipo, la administración de VokanametTM debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctivas adecuadas.

Insuficiencia hepática:

Como se ha asociado a la insuficiencia hepática con algunos casos de acidosis láctica con metformina, VokanametTM generalmente debe evitarse en pacientes que tengan evidencia clínica o de laboratorio que indique la presencia de una enfermedad hepática.

Hipoglucemia en el tratamiento complementario con insulina o secretagogos de insulina:

La canagliflozina demostró tener una baja incidencia de hipoglucemia durante su administración como monoterapia o como tratamiento complementario con agentes antihiper glucémicos no asociados con la hipoglucemia. Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p.ej., sulfonilureas) causan hipoglucemia. El uso de canagliflozina como tratamiento complementario con insulina o con un secretagogo de insulina (p.ej., las sulfonilureas) se asoció a una incidencia de hipoglucemia superior a la del placebo.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda una reducción de la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

Infecciones micóticas genitales:

De manera coherente con el mecanismo de inhibición SGLT2 con aumento de UGE, se informó la presencia de candidiasis vulvovaginal en mujeres y balanitis o balano postitis en hombres en los ensayos clínicos. Los pacientes de sexo masculino y femenino con antecedentes de infecciones micóticas genitales tenían más probabilidades de desarrollar una infección. La balanitis o balano postitis se produjo principalmente en pacientes de sexo masculino no circuncidados; también se informaron episodios de fimosis. En un análisis conjunto de 8 ensayos controlados, el 0,2% de los pacientes de sexo masculino se sometieron a la circuncisión. La mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con tratamientos fungicida tópicos, prescritos por un profesional de la salud o mediante autotratamientos mientras continuaban el tratamiento con canagliflozina.

Consumo de alcohol:

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no beban alcohol en exceso mientras reciben el tratamiento con Vokanamet™

Estados de hipoxia:

El colapso cardiovascular (choque) por cualquier causa (p.ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto del miocardio agudo y otras enfermedades caracterizadas por la hipoxemia) se ha asociado con la acidosis láctica y también puede causar azotemia prerrenal. Cuando ocurren tales episodios en pacientes en tratamiento con Vokanamet™, la administración del medicamento debe discontinuarse inmediatamente.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son acontecimientos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de canagliflozina en base a la evaluación completa de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con Vokanamet™ en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Canagliflozina:

La seguridad de la canagliflozina se evaluó en 10285 pacientes con diabetes tipo 2, entre ellos, 5151 pacientes tratados con canagliflozina en combinación con metformina. Además, se realizó un estudio de fase 2, controlado con placebo, doble ciego y de 18 semanas con dos dosis diarias (canagliflozina 50 mg o 150 mg como tratamiento complementario con 500 mg de metformina) en 279 pacientes en el cual 186 pacientes se trataron con canagliflozina como tratamiento complementario de la metformina.

Se realizaron análisis de seguridad en pacientes que recibieron canagliflozina como tratamiento complementario de la metformina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos), como tratamiento complementario de la insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos, incluida la metformina), como tratamiento complementario de la sulfonilurea y canagliflozina como monoterapia. Cinco estudios controlados con placebo y con control activo investigaron la canagliflozina como tratamiento complementario de otros agentes antihiper glucémicos: dos con la metformina (26 y 52 semanas); dos con la metformina y de la sulfonilurea (26 y 52 semanas) y uno con la metformina y de la pioglitazona (26 semanas). Un estudio controlado con placebo investigó el uso de la canagliflozina como tratamiento complementario del régimen del tratamiento actual para la diabetes (que incluye la metformina) en pacientes de edad avanzada. Se ha realizado un estudio cardiovascular dedicado en curso en pacientes con diabetes tipo 2; se realizaron los análisis de seguridad en dos subestudios controlados con placebo (18 semanas) de este estudio cardiovascular que investigó la canagliflozina en combinación con la sulfonilurea y con la insulina. Se estudió la canagliflozina como monoterapia en un estudio de 26 semanas de duración controlado con placebo.

Se realizó la evaluación primaria de la seguridad y la tolerabilidad en un análisis agrupado (N = 2313) de cuatro ensayos clínicos de 26 semanas controlados con placebo (monoterapia y tratamiento complementario con metformina, con metformina y sulfonilurea, y con metformina y pioglitazona). Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante el tratamiento ($\geq 5\%$) fueron la candidiasis vulvovaginal, infecciones del tracto urinario y la poliuria o polaquiuria. Las reacciones adversas que causaron la interrupción del tratamiento en $\geq 0,5\%$ de todos los pacientes tratados con canagliflozina en estos estudios fueron la candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y la balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron análisis adicionales de seguridad (incluidos los datos a largo plazo) durante todo el programa de desarrollo de la canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar los acontecimientos adversos informados con el fin de identificar las reacciones adversas.

Ver Tabla 1 en la información para prescribir, en ella se enumera las reacciones adversas informadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con canagliflozina en los cuatro estudios clínicos de 26 semanas, agrupados, controlados con placebo (N = 2313), que incluyen 1275 pacientes en la combinación de canagliflozina y metformina.

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de cuatro ensayos de 26 semanas, agrupados, clínicos, controlados con placebo ¹ notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con canagliflozina			
Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Canagliflozina 100 mg N = 833 %	Canagliflozina 300 mg N = 834 %	Placebo N = 646 %
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	15 (1,8)	19 (2,3)	6 (0,9)
Náuseas	18 (2,2)	19 (2,3)	10 (1,5)
Sed ²	23 (2,8)	19 (2,3)	1 (0,2)
Trastornos renales y urinarios			
Poliuria o polaquiuria ³	44 (5,3)	38 (4,6)	5 (0,8)
Infección del tracto urinario ⁴	49 (5,9)	36 (4,3)	26 (4,0)
Balanitis o balanopostitis ⁵	17 (4,2)	15 (3,7)	2 (0,6)
Candidiasis vulvovaginal ⁶	44 (10,4)	49 (11,4)	10 (3,2)

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con VokanametTM. Sin embargo, tales estudios se han realizado con los principios activos individuales (canagliflozina y metformina) de VokanametTM.

La coadministración de canagliflozina (300 mg una vez por día) y de metformina (2000 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la canagliflozina ni de la metformina.

Canagliflozina:

Evaluación in vitro de las interacciones:

El metabolismo de la canagliflozina se realiza principalmente a través de la conjugación de gluconórido mediada por la transferasa gluconorosil UDP 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4).

En los estudios in vitro, la canagliflozina no inhibió el citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ni CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, tampoco indujo a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 en concentraciones más elevadas que las clínicas. La canagliflozina inhibió débilmente a CYP3A4 in vitro. Sin embargo, con base en un estudio clínico, no se observó una interacción clínicamente relevante. Por lo tanto, no se espera que la canagliflozina altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que se metabolizan con estas enzimas.

La canagliflozina es un sustrato de P-glicoproteína (P-gp) e inhibe el transporte mediado por la P-glicoproteína de la digoxina con potencia baja.

Evaluación in vivo de las interacciones:

Se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas para investigar los efectos de los inhibidores o inductores de las enzimas metabolizadoras de fármacos UGT1A9 y UGT2B4 y de las transportadoras P-gp y MRP2 sobre la farmacocinética de la canagliflozina, y también para evaluar los efectos de la canagliflozina en la farmacocinética del sustrato de la P-gp digoxina.

Efectos de otros fármacos sobre canagliflozina:

En los estudios clínicos, se evaluaron los efectos de otros medicamentos sobre la canagliflozina. La ciclosporina, la hidroclorotiazida, los anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), la metformina y la probenecida no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la canagliflozina.

Rifampicina: La coadministración con rifampicina, un inductor no selectivo de varias enzimas uridinadifosfato glucuroniltransferasas (UGT) y de transportadoras de fármacos, tales como UGT1A9, UGT2B4, P-gp y MRP2, disminuye la exposición a la canagliflozina. Estas disminuciones de la exposición a canagliflozina pueden disminuir su eficacia. Si un inductor combinado de estas UGT y sistemas de transporte de fármacos (p.ej., rifampicina, fenitoína, barbitúricos, fenobarbital, ritonavir, carbamazepina, efavirenz, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) deben coadministrarse con VokanametTM, se debe monitorear HbA1c en los pacientes que reciben la concentración de VokanametTM que contiene 50 mg canagliflozina dos veces al día para ver si es necesario aumentar la dosis de a la concentración de VokanametTM que contiene 150 mg de canagliflozina dos veces al día si se requiere un control glucémico adicional.

Efectos de canagliflozina sobre otros fármacos:

En los estudios de interacción llevados a cabo en sujetos sanos, la canagliflozina en estado de equilibrio no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, de los anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrol), de la gliburida, de la simvastatina, del paracetamol, de la hidroclorotiazida ni de la warfarina. Digoxina: La combinación de canagliflozina 300 mg diarios durante 7 días con una única dosis de 0,5 mg de digoxina seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 días provocó un aumento del 20% en el AUC y un aumento del 36% en el $C_{\text{máx}}$ de digoxina, posiblemente debido a una interacción en el nivel de la P-gp. Los pacientes que toman digoxina u otros glicósidos cardíacos (p.ej., digitoxina), deben monitorearse apropiadamente.

Interferencia de la prueba de laboratorio/medicamento:

Ensayo 1,5-AG:

Los aumentos en la excreción de glucosa urinaria con canagliflozina pueden reducir falsamente los niveles de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) y hacer que las mediciones de 1,5 AG no sean confiables en la evaluación del control glucémico. Por lo tanto, los ensayos 1,5-AG no deben utilizarse para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben tratamiento con VokanametTM. Para más detalles, es aconsejable que se comunique con el fabricante específico del ensayo 1,5-AG.

Prueba de glucosa en orina:

Debido al mecanismo de acción de la canagliflozina, los pacientes que toman VokanametTM tendrán un resultado positivo en la prueba de glucosa en la orina.

Metformina:

Existe un mayor riesgo de que se produzca acidosis láctica en la intoxicación aguda con alcohol (particularmente en el caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de VokanametTM. Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

Los medicamentos catiónicos (p.ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por la secreción renal tubular, teóricamente poseen el potencial de interacción con la metformina ya que compiten por los sistemas de transporte renal tubular comunes. Aunque tales interacciones todavía son teóricas (con la excepción de la cimetidina), se recomienda un monitoreo cuidadoso del paciente y un ajuste de la dosis de VokanametTM o del medicamento que produce la interferencia en los pacientes que toman medicamentos catiónicos que se excretan mediante el sistema de secreción renal tubular proximal.

Acta No. 27 de 2014

Página 203 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en los estudios radiológicos pueden provocar una insuficiencia renal, que produce la acumulación de metformina y un riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, la administración de VokanametTM debe interrumpirse antes, o en el momento de la prueba y no restablecerse hasta 48 horas más tarde y solamente debe hacerse luego de haber vuelto a evaluar la función renal y de haberla hallado normal.

Los glucocorticoides (administrados por vía local y sistémica), los simpatomiméticos y los diuréticos poseen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se le debe informar al paciente y se deben realizar monitoreos frecuentes de glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento con tales medicamentos. Si es necesario, la dosis del medicamento antihiperglucémico debe ajustarse durante el tratamiento con el otro medicamento y al interrumpir su administración.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología - Adultos (edad igual o superior a 18 años):

La posología de VokanametTM (canagliflozina y clorhidrato de metformina) debe individualizarse con base en la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis máxima recomendada de 150 mg de canagliflozina/1000 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día. El aumento escalonado de la dosis debe ser gradual para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con el uso de la metformina.

Para pacientes con control inadecuado de la dosis máxima tolerada de metformina:

Para los pacientes con control inadecuado de la metformina, la dosis recomendada de VokanametTM debe proporcionar 50 mg de canagliflozina dos veces por día más la dosis de metformina que ya esté siendo administrada o la dosis más cercana que sea terapéuticamente adecuada. Para pacientes que toleren una dosis de la concentración de VokanametTM que contiene 50 mg de canagliflozina y necesiten un mayor control glucémico, la dosis puede aumentarse a la concentración de VokanametTM que contiene 150 mg de canagliflozina dos veces por día.

Se debe tener cuidado al aumentar la dosis de VokanametTM que contiene 50 mg de canagliflozina hasta la que contiene 150 mg de canagliflozina en pacientes ≥ 75 años de edad, en pacientes que padezcan de una enfermedad cardiovascular o en otros pacientes para quienes la diuresis inducida por la canagliflozina represente un riesgo (véase Advertencias y precauciones). En pacientes con indicios de reducción del

volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio del tratamiento con VokanametTM.

Para pacientes que cambian de tabletas separados de canagliflozina y metformina:

Para pacientes que cambian de tabletas separados de canagliflozina y metformina, la administración de VokanametTM debe iniciarse en la misma dosis diaria total de canagliflozina y metformina que ya se administraba o en la dosis más cercana terapéuticamente adecuada de metformina.

La titulación de la dosis con canagliflozina (agregada a la dosis óptima de metformina) debe tomarse en consideración antes de cambiar al paciente al tratamiento con VokanametTM.

En los pacientes que toleren la concentración de VokanametTM que contiene 50 mg de canagliflozina y necesiten un mayor control glucémico, puede considerarse un aumento de la dosis hasta la concentración de VokanametTM que contiene 150 mg de canagliflozina.

Cuando se utiliza VokanametTM como complemento en el tratamiento con insulina o con secretagogos de insulina (por ejemplo: las sulfonilureas), para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda el uso de una dosis menor de insulina o de secretagogos de insulina.

Forma de administración:

VokanametTM debe administrarse de manera oral dos veces al día con las comidas para reducir el riesgo de los efectos secundarios gastrointestinales asociados con el uso de metformina. Las tabletas deben ingerirse enteros.

Dosis perdida:

Si se omite una dosis, se debe administrar tan pronto el paciente lo recuerde a menos que sea casi la hora de la dosis siguiente, en cuyo caso, los pacientes deben saltarse la dosis omitida y tomar el medicamento en el momento de la siguiente dosis regular programada.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica (< 18 años de edad):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VokanametTM en pacientes pediátricos.

Personas de edad avanzada:

VokanametTM debe utilizarse con cuidado a medida que la edad de los pacientes se incrementa porque la metformina se elimina, en parte, por vía renal y los pacientes de

edad avanzada tienen mayores posibilidades de tener una disminución de la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con la metformina, particularmente en pacientes de edad avanzada. Debe tenerse en cuenta el riesgo de reducción del volumen asociado con la canagliflozina.

Insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con TFGe 60 ml/min/1,73 m² hasta < 90 ml/min/1,73 m² o depuración de creatinina (CrCl) de 60 ml/min hasta < 90 ml/min.

VokanametTM no debe utilizarse en pacientes con deterioro renal moderado o severo (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min) debido al principio activo metformina.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto versión 15 de enero de 2014
- Información para prescribir versión 15 de enero de 2014

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

Composición:

Cada tableta contiene:

Canam/Met – 50 mg/1000 mg
Canagliflozina 51 mg
Clorhidrato de Metformina 1000 mg

Canam/Met – 150 mg/1000 mg
Canagliflozina 153 mg

Acta No. 27 de 2014

Página 206 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clorhidrato de Metformina 1000 mg

Cana/Met – 50 mg/850 mg

Canagliflozina 51 mg

Clorhidrato de Metformina 850 mg

Cana/Met – 150 mg/850 mg

Canagliflozina 153 mg

Clorhidrato de Metformina 850 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Vokanamet™ está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola

En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de canagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

Vokanamet™ está contraindicado en pacientes con:

- Deterioro renal moderado y grave (pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min).
- Acidosis metabólica aguda, que incluye cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Antecedentes de hipersensibilidad a la canagliflozina, a la metformina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

General:

No se ha estudiado el consumo de Vokanamet™ en pacientes con diabetes tipo 1 y por lo tanto no se recomienda su administración.

Acta No. 27 de 2014

Página 207 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Acidosis láctica:

No es frecuente la acidosis láctica, pero puede ocurrir una complicación metabólica crítica (mortalidad alta en la ausencia de tratamiento rápido) debido a la acumulación de metformina. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal importante. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de alcohol, el deterioro hepático y cualquier enfermedad asociada con hipoxia.

Diagnóstico:

Debe tomarse en consideración el riesgo de acidosis láctica en el caso de síntomas no específicos, tales como calambres, trastornos digestivos, como dolor abdominal y astenia grave.

La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, el dolor abdominal, la hipotermia y el coma. Los hallazgos del laboratorio de diagnóstico son pH sanguíneo disminuido, niveles de lactosa en plasma superiores a 5 mmol/l y un índice de diferencia aniónica y lactato/piruvato aumentado. Si se sospecha la existencia de acidosis metabólica, se debe discontinuar el tratamiento con el producto medicinal y se debe hospitalizar al paciente de inmediato.

Volumen intravascular reducido:

Debido a su mecanismo de acción, la canagliflozina aumenta la excreción de glucosa urinaria (UGE) e induce una diuresis osmótica que puede reducir el volumen intravascular. Los pacientes más susceptibles a las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido (p.ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) incluyen a los pacientes en tratamiento con diuréticos de ASA, los pacientes con insuficiencia renal moderada y los pacientes de ≥ 75 años de edad.

En estudios clínicos sobre la canagliflozina controlados con placebo, se observó un aumento de la incidencia de las reacciones adversas relacionadas con un volumen intravascular reducido con la dosis de 300 mg, que se presentaron con mayor frecuencia en los primeros tres meses.

Dado un volumen intravascular reducido, se observaron aumentos promedio pequeños dependientes de la dosis en la creatinina sérica y disminuciones

concomitantes de TFGe en las primeras seis semanas del inicio del tratamiento con canagliflozina. En pacientes susceptibles a reducciones mayores del volumen intravascular como las descritas con anterioridad, algunas veces se observaron mayores disminuciones de la TFGe (> 30%) que luego mejoraron y, en raras ocasiones, precisaron la interrupción del tratamiento con canagliflozina.

Se debe advertir a los pacientes para que informen sobre los síntomas relacionados con volumen intravascular reducido. De forma poco frecuente, estas reacciones adversas dieron lugar a la interrupción del tratamiento con canagliflozina y generalmente se trataron con la modificación del régimen farmacológico antihipertensivo (incluidos los diuréticos) mientras se continuaba con el tratamiento con canagliflozina. En pacientes con reducción del volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio del tratamiento con Vokanamet™.

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Vokanamet™. Se recomienda el monitoreo de la función renal más frecuente en pacientes en límite inferior de pacientes normales y en edad avanzada. No debe utilizarse Vokanamet™ en pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² (CrCl < 60 ml/min).

Función renal:

Mientras el riñón excreta la metformina, se debe determinar TFGe o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento y de manera periódica posteriormente:

- Al menos anualmente en pacientes con una función renal normal
- Al menos entre dos y cuatro veces al año en pacientes con TFGe (depuración de creatinina) en el límite inferior de pacientes normales y en edad avanzada Vokanamet™ se debe interrumpir si se presenta evidencia de deterioro renal (por ejemplo, en pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min). El tratamiento con Vokanamet™ no debe iniciarse en pacientes con valores de TFGe < 60 ml/min/1,73 m² (CrCl < 60 ml/min) y debe interrumpirse cuando los valores de TFGe continúen en < 60 ml/min/1,73 m² (CrCl < 60 ml/min).

La disminución de la función renal ocurre más comúnmente en pacientes de edad avanzada y puede ser asintomática. Se debe tener cuidado especial en situaciones donde la función renal se deteriora, por ejemplo al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El/los medicamento(s) concomitantes que pueden afectar la función renal o pueden provocar un cambio hemodinámico importante o interferir con la disposición de la metformina debe/n utilizarse con cuidado.

Administración del agente de contraste yodado:

La administración intravascular de los agentes de contraste yodados en los estudios radiológicos pueden provocar insuficiencia renal, la cual ha sido asociada con la acidosis láctica en pacientes que reciben tratamiento con metformina. Por lo tanto, el tratamiento con Vokanamet™ debe interrumpirse antes, o en el momento de la prueba y no restablecerse hasta 48 horas más tarde y solamente luego de que se haya vuelto a evaluar la función renal y se haya determinado que la misma es normal.

Cirugía:

Como Vokanamet™ contiene clorhidrato de metformina, debe discontinuarse el tratamiento 48 horas antes de la cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural. La administración de Vokanamet™ generalmente no debe reanudarse antes de transcurridas 48 horas y solamente debe hacerse luego de haber vuelto a evaluar la función renal y de haberla hallado normal.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada en tratamiento con Vokanamet™ que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades imprecisas y poco definidas) debe ser evaluado rápidamente en busca de indicios de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indica, los niveles de pH de la sangre, de lactato, de piruvato y de metformina. Si se produce una acidosis de cualquier tipo, la administración de Vokanamet™ debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctivas adecuadas.

Insuficiencia hepática:

Como se ha asociado a la insuficiencia hepática con algunos casos de acidosis láctica con metformina, Vokanamet™ generalmente debe evitarse en pacientes que tengan evidencia clínica o de laboratorio que indique la presencia de una enfermedad hepática.

Hipoglucemia en el tratamiento complementario con insulina o secretagogos de insulina:

La canagliflozina demostró tener una baja incidencia de hipoglucemia durante su administración como monoterapia o como tratamiento complementario con agentes antihiper glucémicos no asociados con la hipoglucemia. Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina (p.ej., sulfonilureas) causan hipoglucemia. El uso de canagliflozina como tratamiento complementario con insulina o con un secretagogo de insulina (p.ej., las sulfonilureas) se asoció a una incidencia de hipoglucemia superior a la del placebo.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda una reducción de la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

Infecciones micóticas genitales:

De manera coherente con el mecanismo de inhibición SGLT2 con aumento de UGE, se informó la presencia de candidiasis vulvovaginal en mujeres y balanitis o balano postitis en hombres en los ensayos clínicos. Los pacientes de sexo masculino y femenino con antecedentes de infecciones micóticas genitales tenían más probabilidades de desarrollar una infección. La balanitis o balano postitis se produjo principalmente en pacientes de sexo masculino no circuncidados; también se informaron episodios de fimosis. En un análisis conjunto de 8 ensayos controlados, el 0,2% de los pacientes de sexo masculino se sometieron a la circuncisión. La mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con tratamientos fungicida tópicos, prescritos por un profesional de la salud o mediante autotratamientos mientras continuaban el tratamiento con canagliflozina.

Consumo de alcohol:

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no beban alcohol en exceso mientras reciben el tratamiento con VokanametTM

Estados de hipoxia:

El colapso cardiovascular (choque) por cualquier causa (p.ej., insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto del miocardio agudo y otras enfermedades caracterizadas por la hipoxemia) se ha asociado con la acidosis láctica y también puede causar azotemia prerrenal. Cuando ocurren tales episodios en pacientes en

tratamiento con Vokanamet™, la administración del medicamento debe discontinuarse inmediatamente.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son acontecimientos adversos que se consideran razonablemente asociados con el uso de canagliflozina en base a la evaluación completa de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con Vokanamet™ en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Canagliflozina:

La seguridad de la canagliflozina se evaluó en 10285 pacientes con diabetes tipo 2, entre ellos, 5151 pacientes tratados con canagliflozina en combinación con metformina. Además, se realizó un estudio de fase 2, controlado con placebo, doble ciego y de 18 semanas con dos dosis diarias (canagliflozina 50 mg o 150 mg como tratamiento complementario con 500 mg de metformina) en 279 pacientes en el cual 186 pacientes se trataron con canagliflozina como tratamiento complementario de la metformina.

Se realizaron análisis de seguridad en pacientes que recibieron canagliflozina como tratamiento complementario de la metformina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos), como tratamiento complementario de la insulina (con o sin otros agentes antihiper glucémicos, incluida la metformina), como tratamiento complementario de la sulfonilurea y canagliflozina como monoterapia. Cinco estudios controlados con placebo y con control activo investigaron la canagliflozina como tratamiento complementario de otros agentes antihiper glucémicos: dos con la metformina (26 y 52 semanas); dos con la metformina y de la sulfonilurea (26 y 52 semanas) y uno con la metformina y de la pioglitazona (26 semanas). Un estudio controlado con placebo investigó el uso de la canagliflozina como tratamiento complementario del régimen del tratamiento actual para la diabetes (que incluye la metformina) en pacientes de edad avanzada. Se ha realizado un estudio cardiovascular dedicado en curso en pacientes con diabetes tipo 2; se realizaron los análisis de seguridad en dos

subestudios controlados con placebo (18 semanas) de este estudio cardiovascular que investigó la canagliflozina en combinación con la sulfonilurea y con la insulina. Se estudió la canagliflozina como monoterapia en un estudio de 26 semanas de duración controlado con placebo.

Se realizó la evaluación primaria de la seguridad y la tolerabilidad en un análisis agrupado (N = 2313) de cuatro ensayos clínicos de 26 semanas controlados con placebo (monoterapia y tratamiento complementario con metformina, con metformina y sulfonilurea, y con metformina y pioglitazona). Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante el tratamiento ($\geq 5\%$) fueron la candidiasis vulvovaginal, infecciones del tracto urinario y la poliuria o polaquiuria. Las reacciones adversas que causaron la interrupción del tratamiento en $\geq 0,5\%$ de todos los pacientes tratados con canagliflozina en estos estudios fueron la candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y la balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron análisis adicionales de seguridad (incluidos los datos a largo plazo) durante todo el programa de desarrollo de la canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar los acontecimientos adversos informados con el fin de identificar las reacciones adversas.

Ver Tabla 1 en la información para prescribir, en ella se enumera las reacciones adversas informadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con canagliflozina en los cuatro estudios clínicos de 26 semanas, agrupados, controlados con placebo (N = 2313), que incluyen 1275 pacientes en la combinación de canagliflozina y metformina.

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de cuatro ensayos de 26 semanas, agrupados, clínicos, controlados con placebo ¹ notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con canagliflozina			
Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Canagliflozina 100 mg N = 833 %	Canagliflozina 300 mg N = 834 %	Placebo N = 646 %
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	15 (1,8)	19 (2,3)	6 (0,9)
Náuseas	18 (2,2)	19 (2,3)	10 (1,5)
Sed ²	23 (2,8)	19 (2,3)	1 (0,2)
Trastornos renales y urinarios			
Poliuria o polaquiuria ³	44 (5,3)	38 (4,6)	5 (0,8)
Infección del tracto urinario ⁴	49 (5,9)	36 (4,3)	26 (4,0)
Balanitis o balanopostitis ⁵	17 (4,2)	15 (3,7)	2 (0,6)
Candidiasis vulvovaginal ⁶	44 (10,4)	49 (11,4)	10 (3,2)

Acta No. 27 de 2014

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con Vokanamet™. Sin embargo, tales estudios se han realizado con los principios activos individuales (canagliflozina y metformina) de Vokanamet™.

La coadministración de canagliflozina (300 mg una vez por día) y de metformina (2000 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la canagliflozina ni de la metformina.

Canagliflozina:

Evaluación in vitro de las interacciones:

El metabolismo de la canagliflozina se realiza principalmente a través de la conjugación de gluconórido mediada por la transferasa gluconosil UDP 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4).

En los estudios in vitro, la canagliflozina no inhibió el citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ni CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, tampoco indujo a CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 en concentraciones más elevadas que las clínicas. La canagliflozina inhibió débilmente a CYP3A4 in vitro. Sin embargo, con base en un estudio clínico, no se observó una interacción clínicamente relevante. Por lo tanto, no se espera que la canagliflozina altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que se metabolizan con estas enzimas.

La canagliflozina es un sustrato de P-glicoproteína (P-gp) e inhibe el transporte mediado por la P-glicoproteína de la digoxina con potencia baja.

Evaluación in vivo de las interacciones:

Se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas para investigar los efectos de los inhibidores o inductores de las enzimas metabolizadoras de fármacos UGT1A9 y UGT2B4 y de las transportadoras P-gp y MRP2 sobre la farmacocinética de la canagliflozina, y también para evaluar los efectos de la canagliflozina en la farmacocinética del sustrato de la P-gp digoxina.

Efectos de otros fármacos sobre canagliflozina:

En los estudios clínicos, se evaluaron los efectos de otros medicamentos sobre la canagliflozina. La ciclosporina, la hidroclorotiazida, los anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), la metformina y la probenecida no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la canagliflozina.

Rifampicina: La coadministración con rifampicina, un inductor no selectivo de varias enzimas uridinadifosfato glucuroniltransferasas (UGT) y de transportadoras de fármacos, tales como UGT1A9, UGT2B4, P-gp y MRP2, disminuye la exposición a la canagliflozina. Estas disminuciones de la exposición a canagliflozina pueden disminuir su eficacia. Si un inductor combinado de estas UGT y sistemas de transporte de fármacos (p.ej., rifampicina, fenitoína, barbitúricos, fenobarbital, ritonavir, carbamazepina, efavirenz, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) deben coadministrarse con VokanametTM, se debe monitorear HbA1c en los pacientes que reciben la concentración de VokanametTM que contiene 50 mg canagliflozina dos veces al día para ver si es necesario aumentar la dosis de a la concentración de VokanametTM que contiene 150 mg de canagliflozina dos veces al día si se requiere un control glucémico adicional.

Efectos de canagliflozina sobre otros fármacos:

En los estudios de interacción llevados a cabo en sujetos sanos, la canagliflozina en estado de equilibrio no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la metformina, de los anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), de la gliburida, de la simvastatina, del paracetamol, de la hidroclorotiazida ni de la warfarina.

Digoxina: La combinación de canagliflozina 300 mg diarios durante 7 días con una única dosis de 0,5 mg de digoxina seguida de 0,25 mg diariamente durante 6 días provocó un aumento del 20% en el AUC y un aumento del 36% en el C_{máx} de digoxina, posiblemente debido a una interacción en el nivel de la P-gp. Los pacientes que toman digoxina u otros glicósidos cardíacos (p.ej., digitoxina), deben monitorearse apropiadamente.

Interferencia de la prueba de laboratorio/medicamento:

Ensayo 1,5-AG:

Los aumentos en la excreción de glucosa urinaria con canagliflozina pueden reducir falsamente los niveles de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) y hacer que las mediciones de 1,5 AG no sean confiables en la evaluación del control glucémico.

Por lo tanto, los ensayos 1,5-AG no deben utilizarse para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben tratamiento con Vokanamet™. Para más detalles, es aconsejable que se comuniqué con el fabricante específico del ensayo 1,5-AG.

Prueba de glucosa en orina:

Debido al mecanismo de acción de la canagliflozina, los pacientes que toman Vokanamet™ tendrán un resultado positivo en la prueba de glucosa en la orina.

Metformina:

Existe un mayor riesgo de que se produzca acidosis láctica en la intoxicación aguda con alcohol (particularmente en el caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de Vokanamet™. Debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

Los medicamentos catiónicos (p.ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por la secreción renal tubular, teóricamente poseen el potencial de interacción con la metformina ya que compiten por los sistemas de transporte renal tubular comunes. Aunque tales interacciones todavía son teóricas (con la excepción de la cimetidina), se recomienda un monitoreo cuidadoso del paciente y un ajuste de la dosis de Vokanamet™ o del medicamento que produce la interferencia en los pacientes que toman medicamentos catiónicos que se excretan mediante el sistema de secreción renal tubular proximal.

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en los estudios radiológicos pueden provocar una insuficiencia renal, que produce la acumulación de metformina y un riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, la administración de Vokanamet™ debe interrumpirse antes, o en el momento de la prueba y no restablecerse hasta 48 horas más tarde y solamente debe hacerse luego de haber vuelto a evaluar la función renal y de haberla hallado normal.

Los glucocorticoides (administrados por vía local y sistémica), los simpatomiméticos y los diuréticos poseen una actividad hiperglucémica intrínseca. Se le debe informar al paciente y se deben realizar monitoreos frecuentes de glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento con tales medicamentos. Si es necesario, la dosis del medicamento antihiperglucémico debe ajustarse durante el tratamiento con el otro medicamento y al interrumpir su administración.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología - Adultos (edad igual o superior a 18 años):

La posología de VokanametTM (canagliflozina y clorhidrato de metformina) debe individualizarse con base en la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis máxima recomendada de 150 mg de canagliflozina/1000 mg de clorhidrato de metformina dos veces al día. El aumento escalonado de la dosis debe ser gradual para reducir los efectos secundarios gastrointestinales (GI) asociados con el uso de la metformina.

Para pacientes con control inadecuado de la dosis máxima tolerada de metformina:

Para los pacientes con control inadecuado de la metformina, la dosis recomendada de VokanametTM debe proporcionar 50 mg de canagliflozina dos veces por día más la dosis de metformina que ya esté siendo administrada o la dosis más cercana que sea terapéuticamente adecuada. Para pacientes que toleren una dosis de la concentración de VokanametTM que contiene 50 mg de canagliflozina y necesiten un mayor control glucémico, la dosis puede aumentarse a la concentración de VokanametTM que contiene 150 mg de canagliflozina dos veces por día.

Se debe tener cuidado al aumentar la dosis de VokanametTM que contiene 50 mg de canagliflozina hasta la que contiene 150 mg de canagliflozina en pacientes ≥ 75 años de edad, en pacientes que padezcan de una enfermedad cardiovascular o en otros pacientes para quienes la diuresis inducida por la canagliflozina represente un riesgo. En pacientes con indicios de reducción del volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio del tratamiento con VokanametTM.

Para pacientes que cambian de tabletas separados de canagliflozina y metformina:

Para pacientes que cambian de tabletas separados de canagliflozina y metformina, la administración de VokanametTM debe iniciarse en la misma dosis diaria total de canagliflozina y metformina que ya se administraba o en la dosis más cercana terapéuticamente adecuada de metformina.

La titulación de la dosis con canagliflozina (agregada a la dosis óptima de metformina) debe tomarse en consideración antes de cambiar al paciente al tratamiento con VokanametTM.

En los pacientes que toleren la concentración de VokanametTM que contiene 50 mg de canagliflozina y necesiten un mayor control glucémico, puede considerarse un aumento de la dosis hasta la concentración de VokanametTM que contiene 150 mg de canagliflozina.

Cuando se utiliza VokanametTM como complemento en el tratamiento con insulina o con secretagogos de insulina (por ejemplo: las sulfonilureas), para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda el uso de una dosis menor de insulina o de secretagogos de insulina.

Forma de administración:

VokanametTM debe administrarse de manera oral dos veces al día con las comidas para reducir el riesgo de los efectos secundarios gastrointestinales asociados con el uso de metformina. Las tabletas deben ingerirse enteros.

Dosis perdida:

Si se omite una dosis, se debe administrar tan pronto el paciente lo recuerde a menos que sea casi la hora de la dosis siguiente, en cuyo caso, los pacientes deben saltarse la dosis omitida y tomar el medicamento en el momento de la siguiente dosis regular programada.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica (< 18 años de edad):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VokanametTM en pacientes pediátricos.

Personas de edad avanzada:

VokanametTM debe utilizarse con cuidado a medida que la edad de los pacientes se incrementa porque la metformina se elimina, en parte, por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen mayores posibilidades de tener una disminución de la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada con la metformina, particularmente en pacientes de edad avanzada. Debe tenerse en cuenta el riesgo de reducción del volumen asociado con la canagliflozina.

Insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con TFGe 60 ml/min/1,73 m² hasta < 90 ml/min/1,73 m² o depuración de creatinina (CrCl) de 60 ml/min hasta < 90 ml/min.

Vokanamet™ no debe utilizarse en pacientes con deterioro renal moderado o severo (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o CrCl < 60 ml/min) debido al principio activo metformina.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 15 de enero de 2014 y la Información para prescribir versión 15 de enero de 2014, para los productos de la referencia.

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

**3.1.4.5. XIGDUO® XR 5 mg/ 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS (DAPAGLIFLOZINA y METFORMINA HCl de LIBERACIÓN PROLONGADA)
XIGDUO® XR 10 mg/ 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS (DAPAGLIFLOZINA y METFORMINA HCl de LIBERACIÓN PROLONGADA)**

Expediente : 20082695
Radicado : 2014121460
Fecha : 2014/09/22
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene:

5 mg/ 1000 mg (Dapagliflozina y Metformina HCl)
10 mg/ 1000 mg (Dapagliflozina y Metformina HCl)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Indicaciones: Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicada como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando resulte apropiado el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina

Contraindicaciones:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL [hombres], ≥ 1.4 mg/dL [mujeres] o TFGe < 60 mL/min/1.73 m² o DepCr < 60 mL/min depuración anormal de creatinina),
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

- No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET)
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia,
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada)
- No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo. Si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento.
- No usar durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos.
- No recomendado en pacientes mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso

- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica.
- Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.

-

Reacciones adversas:

Dapagliflozina y clorhidrato de metformina:

Se utilizaron los datos de un grupo preespecificado de pacientes de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo de dapagliflozina coadministrada con metformina de liberación inmediata o prolongada para evaluar los datos de seguridad. Este análisis incluyó varios estudios de adición (metformina sola y en combinación con un inhibidor de DPP4 y metformina, o insulina y metformina, 2 estudios de combinación de inicio con metformina, y 2 estudios de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2 que recibieron su tratamiento normal (con metformina como terapia de base). Para los estudios que incluyeron terapia de base con y sin metformina, solo se incluyeron pacientes que recibieron metformina en el grupo de 8 estudios controlados con placebo. En los 8 estudios se trató a 983 pacientes una vez al día con 10 mg dapagliflozina y metformina y 1185 recibieron placebo y metformina. Estos 8 estudios proporcionaron una duración promedio de exposición de 23 semanas. La edad promedio de la población fue de 57 años y 2% fueron mayores a 75 años. Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de la población era de sexo masculino; 88% blanca, 6% asiática, y 3% negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 8 años, la hemoglobina promedio A1c (HbA1c) fue de 8.4% y la función renal fue normal o ligeramente insuficiente en 90% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 10% de los pacientes.

La incidencia general de eventos adversos para el análisis de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo en pacientes tratados con 10 mg dapagliflozina y metformina fue de 60.3% en comparación con 58.2% para el grupo de placebo y metformina. La suspensión de la terapia debido a eventos adversos en pacientes que recibieron 10 mg dapagliflozina y metformina fue de 4% en comparación con 3.3% para el grupo de placebo y metformina. Los eventos más comúnmente reportados que incitaron a la suspensión y que se reportaron en al menos 3 pacientes tratados con 10 mg dapagliflozina y metformina fue insuficiencia renal (0.7%), incremento de creatinina en la sangre (0.2%), reducción en la depuración de creatinina renal (0.2%) e infección de las vías urinarias (0.2%).

Las reacciones adversas reportadas en el grupo combinado de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en

≥2% de pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y ≥1% más frecuentemente en pacientes tratados con placebo y metformina, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en estudios de controlados con placebo* reportados en ≥2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y ≥1% más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo y metformina (excluyendo hipoglucemia)[†]

Grupo sistémico Término preferido	dapagliflozina 10 mg y metformina N=983
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección genital [‡]	Común
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección de las vías urinarias [§]	Común
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i> Poliuria [¶]	Común

* Los 8 estudios controlados con placebo incluyeron 2 combinaciones de inicio con metformina, 2 adiciones a la metformina, 1 adición a la insulina, 1 adición a la sitagliptina, y 2 estudios con terapia de adición en combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del rescate glicémico.

[†] Para obtener información sobre hipoglucemia ver la subsección *Hipoglucemia*.

[‡] Infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, micosis genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis candidiásica, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneano, postitis, absceso vulvar y vaginitis bacteriana.

[§] Infección de las vías urinarias incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección de las vías urinarias, cistitis, infección de las vías urinarias por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

[¶] Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: polaquiuria, poliuria y micción incrementada.

Dapagliflozina:

Se utilizaron dos grupos a gran escala de pacientes para evaluar las reacciones adversas con 10 mg dapagliflozina frente a un control, un grupo de estudio controlado con placebo y un grupo a mayor escala de estudios activos controlados con placebo.

Estudios controlados con placebo:

El primero es un grupo preespecificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo utilizados para evaluar y presentar todos los datos de

Acta No. 27 de 2014

Página 222 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

seguridad para dapagliflozina con la excepción de afecciones, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluados por medio de un estudio individual). Este análisis incluyó estudios de monoterapia, varios estudios de adición (metformina, sulfonilúrea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias de adición), y un estudio de combinación inicial de metformina. En los 13 estudios se trató a 2360 pacientes una vez al día con dapagliflozina 10 mg y a 2295 con placebo (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas). Estos 13 estudios proporcionan una duración promedio de exposición de 22 semanas. La edad promedio de la población fue de 59 años y 4% fueron mayores de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población fue de sexo masculino; 84% blanca, 9% asiática y 3% negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 9 años, el promedio de HbA1c era de 8.2% y la función renal era normal o ligeramente insuficiente en 88% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 11% de los pacientes.

Estudios activos y controlados con placebo:

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activos controlados con placebo utilizados para evaluar y presentar los datos por afecciones y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 3403 con el control (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas). Estos 21 estudios proporcionaron una duración de exposición promedio a dapagliflozina 10 mg de 55 semanas (6247 años paciente). En ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población fue de 58 años y 3.5% fue mayor a 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era blanca, 16% era asiática y 4% era negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, el HbA1c promedio era de 8.2%, y la función renal inicial era normal o ligeramente insuficiente en 89% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 11% de los pacientes.

También se evaluó dapagliflozina a 5 mg en un grupo de pacientes de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo que incluyeron 1145 pacientes tratados con 5 mg dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición promedio = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición promedio = 21 semanas). Todos los datos de seguridad presentados en dapagliflozina a 5 mg pertenecen a este análisis.

La incidencia general de eventos adversos para el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con

dapagliflozina 10 mg fue de 60.0% en comparación con 55.7% para el grupo de placebo. La suspensión de la terapia debido a eventos adversos en pacientes que habían recibido dapagliflozina 10 mg fue de 4.3% en comparación con 3.6% para el grupo de placebo. Los eventos reportados más comúnmente que provocaron la suspensión y reportados en al menos 3 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron insuficiencia renal (0.8%), reducción en la depuración de creatinina (0.6%), creatinina sanguínea incrementada (0.3%), infecciones de las vías urinarias (0.2%) y micosis vulvovaginal (0.1%).

Las reacciones adversas reportadas en este grupo de 13 estudios controlados con placebo (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y $\geq 1\%$ más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en estudios controlados con placebo reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y $\geq 1\%$ más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo y metformina (excluyendo hipoglucemia)*,†

Grupo sistémico Término preferido	Dapagliflozina 10 mg N=2360
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección genital‡	Común
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección de las vías urinarias§	Común
<i>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo</i> Dolor en espalda	Común
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i> Poliuria¶	Común

* Los 13 estudios controlados con placebo incluyeron 3 monoterapias, 1 combinación de inicio con metformina, 2 adiciones a la metformina, 2 adiciones a la insulina, 1 adición a la pioglitazona, 1 adición a la sitagliptina, 1 adición a la glimepirida, y 2 estudios con terapia de adición en combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) sin importar el rescate glicémico.

† Para obtener información sobre hipoglucemia ver la subsección Hipoglucemia.

‡ Infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, micosis genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis candidiásica, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar y vaginitis bacteriana.

§ Infección de las vías urinarias incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección de las vías urinarias, cistitis, infección de las vías urinarias por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: polaquiuria, poliuria y micción incrementada.

Se revisaron, por esquema de tratamiento, reacciones adversas adicionales en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg, $\geq 1\%$ más que pacientes en placebo/comparador, y reportadas en al menos tres pacientes más tratados con dapagliflozina 10 mg sin importar la relación con dapagliflozina reportada por el investigador. El único estudio con un componente de tratamiento de metformina que cumple con este criterio fue la adición a la metformina: cefalea (5.3% dapagliflozina 10 mg y 3.1% placebo).

En un estudio específico de pacientes con insuficiencia renal moderada, se reportaron 13 pacientes con un evento adverso de fractura ósea hasta la Semana 104, 8 de los cuales ocurrieron en el grupo de dapagliflozina 10 mg. Ocho (8) de estas 13 fracturas fueron en pacientes que presentaban una VFGe de 30 a 45 mL/min/1.73 m² y 11 de estas 13 fracturas se reportaron dentro de las primeras 52 semanas. No hubo un patrón aparente en relación con el sitio de fractura. En la Semana 52 y de forma continua hasta la Semana 104, en este estudio se observaron mayores incrementos los niveles medios de hormona paratiroidea (HPT) y fósforo sérico para pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, donde los valores iniciales de estos analitos fueron mayores.

Hipovolemia:

Se reportaron eventos relacionados con la hipovolemia (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. Ocurrieron eventos graves en $\leq 0.2\%$ de pacientes en los 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas) con similar incidencia para dapagliflozina 10 mg y el comparador. En los análisis de subgrupos de pacientes que recibían diuréticos de asa o de ≥ 65 años de edad en el grupo de 13 estudios controlados con placebo, la proporción de pacientes con eventos relacionados con la hipovolemia fue ligeramente mayor en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que en aquellos tratados con placebo (eventos en pacientes con diuréticos de asa: 2.5% frente a 1.5%; eventos en pacientes de ≥ 65 años de edad: 1.7% frente a 0.8%, respectivamente).

Los eventos relacionados con la hipovolemia se reportaron en 0.6% de pacientes que recibieron dapagliflozina 5 mg en comparación con 0.4% que recibieron placebo en el análisis de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo. Ningún paciente con diuréticos de asa y solo 1 paciente de ≥ 65 años de edad (0.5%) presentaron un evento relacionado con la hipovolemia durante el tratamiento con dapagliflozina 5 mg en comparación con 1 paciente en diuréticos de asa (1.8%) y 1 paciente de ≥ 65 años de edad (0.4%) tratados con placebo.

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada con eGFR de ≥ 45 a < 60 mL/min/1.73 m², la proporción de pacientes con eventos relacionados con la hipovolemia fue mayor en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg (4.7%) y dapagliflozina 5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

Infecciones genitales:

Se reportaron eventos de infecciones genitales en 5.5% y 0.6% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. Los eventos de infecciones genitales reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron de leves a moderados. La mayoría de los eventos de infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez provocaron la suspensión del estudio (0.2% con dapagliflozina 10 mg frente a 0% con placebo). Las infecciones fueron reportadas más frecuentemente en mujeres (8.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 1.2% con placebo) que en hombres (3.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 0.2% con placebo). Las infecciones vaginales más frecuentemente reportadas fueron micosis vulvovaginales en mujeres y balanitis en hombres.

En 9 de los 13 estudios del grupo de control con placebo se contó con datos de tratamiento a largo plazo. Para este grupo de control con placebo a corto plazo y a largo plazo (la duración promedio del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo), las proporciones de pacientes con eventos de infecciones genitales fueron 7.7% (156/2026) en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 1.0% (19/1956) en el grupo de placebo. De los 156 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que tuvieron una infección, 106 (67.9%) tuvieron sólo una y 17 (10.9%) tuvieron tres o más. De los 19 pacientes tratados con placebo que tuvieron una infección, 17 (89.5%) tuvieron sólo una y ninguno tuvo 3 o más.

En el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo, durante el estudio, los pacientes que tenían antecedentes de infección genital recurrente fueron más propensos a presentar un evento de infección genital (33.3% de los pacientes con

antecedentes de infección tratada con dapagliflozina 10 mg y 9.5% de pacientes con antecedentes de infección en placebo) que aquellos sin antecedentes de infección (5.2% con dapagliflozina 10 mg y 0.5% con placebo).

En general, el tratamiento con 5 mg dapagliflozina fue similar al tratamiento con dapagliflozina 10 mg.

Infecciones de las vías urinarias:

Se reportaron eventos de infecciones de las vías urinarias en 4.7% y 3.5% de pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. La mayoría de los eventos de infecciones de las vías urinarias reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron leves o moderados. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar, y las infecciones de las vías urinarias raramente incitaron a la suspensión del estudio (0.2% dapagliflozina 10 mg frente a 0.1% placebo). Las infecciones se reportaron más frecuentemente en mujeres (8.5% dapagliflozina 10 mg frente a 6.7% placebo) que en hombres (1.8% dapagliflozina 10 mg frente a 1.3% placebo).

En 9 de los 13 estudios del análisis de control con placebo, se contó con los datos del tratamiento a largo plazo. Para este análisis de control con placebo a corto plazo y a largo plazo (la duración promedio del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo), las proporciones de pacientes con eventos de infecciones de las vías urinarias fueron 8.6% (174/2026) en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 6.2% (121/1956) en el grupo de placebo. De los 174 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que presentaron una infección, 135 (77.6%) tuvieron sólo una y 11 (6.3%) tuvieron 3 o más. De los 121 pacientes tratados con placebo que presentaron una infección, 94 (77.7%) tuvieron sólo una y 12 (9.9%) tuvieron 3 o más.

En el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo, los pacientes que tenían antecedentes de infección recurrente de las vías urinarias fueron más propensos a presentar un evento de infección de las vías urinarias (6.0% de pacientes con antecedentes de infección tratados con dapagliflozina 10 mg y 5.9% de pacientes con antecedentes de infección en placebo) durante el estudio que aquellos sin antecedentes de infección (4.4% con dapagliflozina 10 mg y 3.0% con placebo).

En general, el tratamiento con dapagliflozina 5 mg fue similar al tratamiento con dapagliflozina 10 mg.

Hipoglucemia:

Acta No. 27 de 2014

Página 227 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La frecuencia de hipoglucemia dependía del tipo de terapia de base utilizada en cada estudio. Los estudios de dapagliflozina que incluyeron sulfonilúrea o insulina como terapia de adición o de base tuvieron velocidades mayor incidencia de hipoglucemia con el tratamiento de dapagliflozina que con el tratamiento de placebo.

Para los estudios de dapagliflozina en terapia de combinación de inicio con metformina, añadida a la metformina sola o con sitagliptina, la frecuencia de pacientes con episodios menores de hipoglucemia fue similar (<5%) entre los grupos de tratamiento, incluyendo placebo, hasta la semana 102 del tratamiento. En todos los estudios de dapagliflozina y metformina que no incluyeron sulfonilúrea o insulina, sólo ocurrió un evento principal de hipoglucemia en un paciente que recibió dapagliflozina 10 mg y sitagliptina (sin metformina).

En el estudio de adición a la metformina que comparó dapagliflozina a glipizida durante 208 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia importante en pacientes tratados con glipizida más metformina y ninguno de los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 3.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina y 45.6% de pacientes tratados con glipizida más metformina.

En el estudio de adición a la insulina (con o sin 2 agentes adicionales orales antidiabéticos incluyendo metformina) que comparó dapagliflozina 10 mg más insulina con placebo más insulina durante 24 semanas, hubo 1 (0.5%) episodio de hipoglucemia importante en un paciente tratado con dapagliflozina 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. En la Semana 104, se reportaron episodios importantes de hipoglucemia en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo como adición a la insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina durante 24 semanas. En la Semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo como adición a la insulina, respectivamente. En 2 estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de pacientes que recibieron insulina como terapia de base (sola o con uno o más tratamientos orales antidiabéticos), la incidencia de episodios menores de hipoglucemia también incrementó en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con aquellos tratados con placebo.

Tumores:

Acta No. 27 de 2014

Página 228 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En el análisis de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas), la proporción general de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señal de carcinogenicidad o mutagenia en datos de animales. Cuando se consideran los casos de tumores que ocurren en los diferentes grupos sistémicos, el riesgo relativo asociado con dapagliflozina estuvo por arriba de 1 para algunos tipos de tumor (por ejemplo, vesícula biliar, y pecho) y por debajo de 1 para otros (por ejemplo, sangre y sistema linfático, ovarios, tubo renal). Ni el incremento ni la reducción del riesgo fueron significativos estadísticamente en ninguno de los grupos sistémicos. Considerando la falta de hallazgos de tumor en estudios no clínicos así como la latencia corta entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con cualquier tipo de tumor específico.

Pruebas de función hepática:

En el análisis de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas), no hubo desequilibrio en los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de aminotransferasa de alanina sérica (ALT) o aminotransferasa de aspartato (AST). Se reportó aminotransferasa de alanina (ALT) >3 veces el LSN en 1.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y 1.6% tratados con el comparador. Se reportó aminotransferasa de alanina o AST >3 veces el LSN y bilirrubina >2 veces el LSN en 7 pacientes (0.1%) en cualquier dosis de dapagliflozina, 5 pacientes (0.2%) con dapagliflozina 10 mg, y 4 pacientes (0.1 %) con el comparador.

Seguridad cardiovascular:

Se realizó un metanálisis de eventos cardiovasculares a lo largo de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas). Los eventos cardiovasculares se adjudicaron por medio de un comité independiente de adjudicación. El criterio de valoración primario fue el momento del primer evento de los siguientes resultados: muerte cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio, y hospitalización por angina inestable. Los eventos primarios ocurrieron a una proporción de 1.62 por 100 años paciente en pacientes tratados con dapagliflozina y 2.06 en pacientes tratados con el comparador por cada 100 años/paciente. La relación de riesgo de dapagliflozina frente a la del comparador fue de 0.79 (intervalo de confianza al 95%; 0.58, 1.07). El tratamiento con dapagliflozina no está asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Monoterapia - clorhidrato de metformina:

Las reacciones adversas más comunes en ensayos clínicos controlados con placebo reportados en >5% de los pacientes tratados con clorhidrato de metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo incluyeron diarrea y náusea/vómito (ambos muy comunes).

Interacciones:

Interacción con dapagliflozina y metformina:

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para Xigduo[®] XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

Interacciones medicamentosas con dapagliflozina:

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente por la conjugación glucurónida dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O-glucurónido, no es un inhibidor de SGLT2.

En los estudios in vitro, ni dapagliflozina ni dapagliflozina 3-O-glucurónido inhibieron CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni indujeron CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas, y no se espera que los medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glicoproteína-P (P-gp) y dapagliflozina 3-O-glucurónido es un sustrato para el transportador activo OAT3. Dapagliflozina y dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron significativamente a los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados simultáneamente que sean sustratos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3.

Efecto de otros medicamentos en dapagliflozina:

En estudios realizados en personas sanas, la farmacocinética de dapagliflozina no se vio alterada por pioglitazona (un sustrato de CYP2C8 [mayor] y CYP3A4 [menor], sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y sustrato de P-glicoproteína), glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, o simvastina. Después de la

Acta No. 27 de 2014

Página 230 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos) o ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó una reducción de 22% y un incremento de 51%, respectivamente, en la exposición sistémica de dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas para ninguno de estos casos.

Pioglitazona: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato de CYP2C8 (mayor) y CYP3A4 (menor), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C8.

Sitagliptina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de hOAT-3.

Glimepirida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C9.

Voglibosa (inhibidor de α -glucosidasa): La coadministración de una dosis de dapagliflozina (10 mg) y voglibosa (0.2 mg tres veces al día) no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina.

Hidroclorotiazida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Bumetanida: La coadministración de dosis múltiples una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg) no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina. La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no alteró de forma significativa el efecto farmacodinámico de dapagliflozina para incrementar la excreción de glucosa urinaria en personas sanas.

Valsartán: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Simvastatina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de

dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP3A4.

Rifampina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (10 mg) y rifampina (rifampicina), un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos, dosificadas a un estado estable (600 mg/día) provocó una reducción de la C_{max} y del ABC de dapagliflozina de 7% y 22%, respectivamente. La cantidad promedio de glucosa excretada en la orina durante 24 horas después de la dapagliflozina sola (51 g) no se vio afectada notablemente por la coadministración de rifampina (45 g). No se recomienda ajustar la dosis de dapagliflozina cuando la dapagliflozina se coadministre con rifampina.

Ácido mefenámico: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y ácido mefenámico, un inhibidor de UGT1A9, dosificada a un estado estable (250 mg cada 6 horas) provocó un incremento de la C_{max} y el ABC de dapagliflozina en 13% y 51%, respectivamente. La cantidad promedio de glucosa excretada en la orina durante 24 horas después de la administración de dapagliflozina sola no se vio afectada notablemente por la coadministración de ácido mefenámico. No se recomienda ajustar la dosis de dapagliflozina cuando la dapagliflozina se coadministre con ácido mefenámico.

Efecto de dapagliflozina en otros medicamentos:

En estudios realizados en personas sanas, como se describe a continuación, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, ditagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetania, valsartán, simvastatina, digoxina o warfarina.

Pioglitazona: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato de CYP2C8 (mayor) y CYP3A4 (menor), no alteró la farmacocinética de pioglitazona. Por lo tanto dapagliflozina no inhibe significativamente el metabolismo mediado por CYP2C8.

Sitagliptina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de sitagliptina. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor de vías de transporte de hOAT-3.

Glimepirida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de glimepirida. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C9.

Hidroclorotiazida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Bumetanida: La coadministración de una dosis múltiple una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg) incrementó el valor tanto de la C_{max} como del ABC de bumetanida un 13%. La coadministración de dapagliflozina no alteró significativamente las respuestas farmacodinámicas en estado estable (excreción urinaria sódica, volumen de orina) a la bumetanida en personas sanas.

Valsartán: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética de valsartán.

Simvastatina: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no afectó la C_{max} de simvastatina pero incrementó el ABC un 20%, lo cual no se consideró clínicamente relevante. Por lo tanto dapagliflozina no inhibe significativamente el metabolismo mediado por CYP3A4.

Digoxina: La coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis de saturación de 20 mg) y una dosis única de digoxina (0.25 mg), un sustrato de P-glucoproteína, no afectó la farmacocinética de digoxina. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe o induce significativamente el transporte mediado por P-gp.

Warfarina: La coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis inicial de saturación de 20 mg) y una dosis única de warfarina (25 mg) no afectó la farmacocinética de S-warfarina, un sustrato de CYP2C19. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe o induce significativamente el metabolismo mediado por CYP2C19. Dapagliflozina tampoco afectó la farmacocinética de R-warfarina ni la actividad anticoagulante de warfarina como se midió por medio del tiempo de protrombina (Relación Normalizada Estándar [INR]).

Interacciones medicamentosas con metformina:

Medicamentos catiónicos:

Clorhidrato de metformina

Los medicamentos catiónicos (p.ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para interactuar con metformina al competir por sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado dicha interacción entre metformina y cimetidina oral en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa demetformina-climetidina tanto de dosis única como múltiple, con un incremento de 60% en el plasma de metformina pico y concentraciones sanguíneas totales y un incremento de 40% del ABC de metformina

plasmática y sanguínea total. No hubo cambio en vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no afectó la farmacocinética de cimetidina. Si bien dichas interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda monitorear de cerca a los pacientes y ajustar la dosis de metformina y/o el medicamento de interferencia en pacientes que estén tomando medicamentos catiónicos que se excretan por medio del sistema de secreción tubular renal proximal.

Gliburida:

Clorhidrato de metformina

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no provocó ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la concentración máxima (C_{max}) de gliburida, pero variaban constantemente. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos tornan incierta la importancia clínica de esta interacción.

Furosemida:

Clorhidrato de metformina

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-furosemida de dosis única en personas sanas demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida incrementó la C_{max} plasmática sanguínea de metformina un 22% y el ABC sanguínea un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No hay información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida cuando se administró crónicamente.

Nifedipina:

Clorhidrato de metformina

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina incrementó la C_{max} y el ABC plasmática de metformina en 20% y 9%, respectivamente, e incrementó la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos en nifedipina.

Uso con otros medicamentos:

Acta No. 27 de 2014

Página 234 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clorhidrato de metformina

Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden generar pérdida del control glicémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales de calcio, e isoniazida. Cuando dichos medicamentos se administran a un paciente que recibe metformina, se debe observar de cerca al paciente para evitar una pérdida de control de la glucosa en la sangre. Cuando dichos medicamentos se le retiran a un paciente que reciben metformina, debe observarse de cerca al paciente para evitar hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vio afectada cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está mínimamente unida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es poco probable que interactúe con medicamentos altamente unidos a proteínas tales como los salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, y probenecida, en comparación con las sulfonilúreas, que están considerablemente unidas a las proteínas séricas.

Otras interacciones:

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la alimentación, los productos herbarios y el consumo de alcohol en la farmacocinética de dapagliflozina.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de la terapia hipoglicemiante con Xigduo® XR debe ajustarse al esquema actual del paciente, su eficacia y tolerancia mientras no exceda la dosis máxima recomendada de dapagliflozina 10 mg y metformina 2000 mg de liberación prolongada. Xigduo® XR generalmente debe administrarse una vez al día por la noche con alimentos.

Si se considera adecuada una terapia con una tableta de combinación que contiene dapagliflozina y metformina, la dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de Xigduo® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis máxima de Xigduo® XR es de dapagliflozina 10 mg/metformina 2000 mg de liberación prolongada ingerida como dos tabletas de 5 mg/1000 mg una vez al día.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de Xigduo® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada.

terapéuticamente. Posterior a un cambio de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación prolongada, debe vigilarse de cerca el control glicémico y deben realizarse los ajustes de dosis necesarios.

Los pacientes que necesitan dapagliflozina 5 mg en combinación con metformina de liberación prolongada pueden ser tratados con Xigduo® XR 5 mg/1000 mg. Los pacientes que necesiten dapagliflozina 5 mg que requieran una dosis de metformina mayor a 1000 mg deben utilizar los componentes individuales.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de Xigduo® XR en pacientes previamente tratados con otros agentes hipoglicemiantes y que cambiaron a Xigduo® XR. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 debe llevarse a cabo con cuidado y con un monitoreo adecuado ya que pueden ocurrir cambios en el control glicémico.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis de Xigduo® XR para pacientes con insuficiencia renal leve. Xigduo® XR no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (eGFR <60 mL/min/1.73 m² or depuración de creatinina [CrCl] < 60 mL/min) o nefropatía terminal (NT).

Insuficiencia hepática:

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, generalmente se debe evitar Xigduo® XR en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos y adolescentes:

No se han establecido la seguridad y efectividad de Xigduo® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

Pacientes geriátricos:

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, Xigduo® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad.

Pacientes con riesgo de hipovolemia:

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto Fuente: CV.000-885-883.2.0 Fecha de revisión del texto: Septiembre 2014
- Información para prescribir Clave 1-2014. Fecha de revisión del texto: Septiembre 2014

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

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene:

5 mg/ 1000 mg (Dapagliflozina y Metformina HCl)
10 mg/ 1000 mg (Dapagliflozina y Metformina HCl)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Indicaciones: Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL [hombres], ≥ 1.4 mg/dL [mujeres] o TFGe < 60 mL/min/1.73 m² o DepCr < 60 mL/min depuración anormal de creatinina),
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

- No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET)
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia,
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada)
- No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo. Si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento.
- No usar durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos.
- No recomendado en pacientes mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica.
- Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.

Reacciones adversas:

Dapagliflozina y clorhidrato de metformina:

Se utilizaron los datos de un grupo preespecificado de pacientes de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo de dapagliflozina coadministrada con metformina de liberación inmediata o prolongada para evaluar los datos de

seguridad. Este análisis incluyó varios estudios de adición (metformina sola y en combinación con un inhibidor de DPP4 y metformina, o insulina y metformina, 2 estudios de combinación de inicio con metformina, y 2 estudios de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2 que recibieron su tratamiento normal (con metformina como terapia de base). Para los estudios que incluyeron terapia de base con y sin metformina, solo se incluyeron pacientes que recibieron metformina en el grupo de 8 estudios controlados con placebo. En los 8 estudios se trató a 983 pacientes una vez al día con 10 mg dapagliflozina y metformina y 1185 recibieron placebo y metformina. Estos 8 estudios proporcionaron una duración promedio de exposición de 23 semanas. La edad promedio de la población fue de 57 años y 2% fueron mayores a 75 años. Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de la población era de sexo masculino; 88% blanca, 6% asiática, y 3% negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 8 años, la hemoglobina promedio A1c (HbA1c) fue de 8.4% y la función renal fue normal o ligeramente insuficiente en 90% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 10% de los pacientes.

La incidencia general de eventos adversos para el análisis de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo en pacientes tratados con 10 mg dapagliflozina y metformina fue de 60.3% en comparación con 58.2% para el grupo de placebo y metformina. La suspensión de la terapia debido a eventos adversos en pacientes que recibieron 10 mg dapagliflozina y metformina fue de 4% en comparación con 3.3% para el grupo de placebo y metformina. Los eventos más comúnmente reportados que incitaron a la suspensión y que se reportaron en al menos 3 pacientes tratados con 10 mg dapagliflozina y metformina fue insuficiencia renal (0.7%), incremento de creatinina en la sangre (0.2%), reducción en la depuración de creatinina renal (0.2%) e infección de las vías urinarias (0.2%).

Las reacciones adversas reportadas en el grupo combinado de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y $\geq 1\%$ más frecuentemente en pacientes tratados con placebo y metformina, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en estudios de controlados con placebo* reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y $\geq 1\%$ más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo y metformina (excluyendo hipoglucemia)[†]

Grupo sistémico Término preferido	dapagliflozina 10 mg y metformina N=983
Infecciones e infestaciones Infección genital [‡]	Común
Infecciones e infestaciones Infección de las vías urinarias [§]	Común
Trastornos metabólicos y nutricionales Poliuria [¶]	Común

* Los 8 estudios controlados con placebo incluyeron 2 combinaciones de inicio con metformina, 2 adiciones a la metformina, 1 adición a la insulina, 1 adición a la sitagliptina, y 2 estudios con terapia de adición en combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del rescate glicémico.

† Para obtener información sobre hipoglucemia ver la subsección *Hipoglucemia*.

‡ Infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, micosis genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis candidiásica, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneano, postitis, absceso vulvar y vaginitis bacteriana.

§ Infección de las vías urinarias incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección de las vías urinarias, cistitis, infección de las vías urinarias por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: polaquiuria, poliuria y micción incrementada.

Dapagliflozina:

Se utilizaron dos grupos a gran escala de pacientes para evaluar las reacciones adversas con 10 mg dapagliflozina frente a un control, un grupo de estudio controlado con placebo y un grupo a mayor escala de estudios activos controlados con placebo.

Estudios controlados con placebo:

El primero es un grupo preespecificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo utilizados para evaluar y presentar todos los datos de seguridad para dapagliflozina con la excepción de afecciones, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluados por medio de un estudio individual). Este análisis incluyó estudios de monoterapia, varios estudios de adición (metformina, sulfonilúrea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias de adición), y un estudio de combinación inicial de metformina. En los 13 estudios se trató a 2360 pacientes una vez al día con

dapagliflozina 10 mg y a 2295 con placebo (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas).

Estos 13 estudios proporcionan una duración promedio de exposición de 22 semanas. La edad promedio de la población fue de 59 años y 4% fueron mayores de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población fue de sexo masculino; 84% blanca, 9% asiática y 3% negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 9 años, el promedio de HbA1c era de 8.2% y la función renal era normal o ligeramente insuficiente en 88% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 11% de los pacientes.

Estudios activos y controlados con placebo:

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activos controlados con placebo utilizados para evaluar y presentar los datos por afecciones y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 3403 con el control (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas).

Estos 21 estudios proporcionaron una duración de exposición promedio a dapagliflozina 10 mg de 55 semanas (6247 años paciente). En ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población fue de 58 años y 3.5% fue mayor a 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era blanca, 16% era asiática y 4% era negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, el HbA1c promedio era de 8.2%, y la función renal inicial era normal o ligeramente insuficiente en 89% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 11% de los pacientes.

También se evaluó dapagliflozina a 5 mg en un grupo de pacientes de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo que incluyeron 1145 pacientes tratados con 5 mg dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición promedio = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición promedio = 21 semanas). Todos los datos de seguridad presentados en dapagliflozina a 5 mg pertenecen a este análisis.

La incidencia general de eventos adversos para el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fue de 60.0% en comparación con 55.7% para el grupo de placebo. La suspensión de la terapia debido a eventos adversos en pacientes que habían recibido dapagliflozina 10 mg fue de 4.3% en comparación con 3.6%

para el grupo de placebo. Los eventos reportados más comúnmente que provocaron la suspensión y reportados en al menos 3 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron insuficiencia renal (0.8%), reducción en la depuración de creatinina (0.6%), creatinina sanguínea incrementada (0.3%), infecciones de las vías urinarias (0.2%) y micosis vulvovaginal (0.1%).

Las reacciones adversas reportadas en este grupo de 13 estudios controlados con placebo (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y $\geq 1\%$ más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en estudios controlados con placebo reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y $\geq 1\%$ más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo y metformina (excluyendo hipoglucemia)^{*,†}

Grupo sistémico Término preferido	Dapagliflozina 10 mg N=2360
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección genital [‡]	Común
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección de las vías urinarias [§]	Común
<i>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo</i> Dolor en espalda	Común
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i> Poliuria ^{††}	Común

* Los 13 estudios controlados con placebo incluyeron 3 monoterapias, 1 combinación de inicio con metformina, 2 adiciones a la metformina, 2 adiciones a la insulina, 1 adición a la pioglitazona, 1 adición a la sitagliptina, 1 adición a la glimepirida, y 2 estudios con terapia de adición en combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) sin importar el rescate glicémico.

† Para obtener información sobre hipoglucemia ver la subsección Hipoglucemia.

‡ Infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, micosis genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis candidiásica, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar y vaginitis bacteriana.

§ Infección de las vías urinarias incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección de las vías urinarias, cistitis, infección de las vías

urinarias por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: polaquiuria, poliuria y micción incrementada.

Se revisaron, por esquema de tratamiento, reacciones adversas adicionales en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg, $\geq 1\%$ más que pacientes en placebo/comparador, y reportadas en al menos tres pacientes más tratados con dapagliflozina 10 mg sin importar la relación con dapagliflozina reportada por el investigador. El único estudio con un componente de tratamiento de metformina que cumple con este criterio fue la adición a la metformina: cefalea (5.3% dapagliflozina 10 mg y 3.1% placebo).

En un estudio específico de pacientes con insuficiencia renal moderada, se reportaron 13 pacientes con un evento adverso de fractura ósea hasta la Semana 104, 8 de los cuales ocurrieron en el grupo de dapagliflozina 10 mg. Ocho (8) de estas 13 fracturas fueron en pacientes que presentaban una VFG_e de 30 a 45 mL/min/1.73 m² y 11 de estas 13 fracturas se reportaron dentro de las primeras 52 semanas. No hubo un patrón aparente en relación con el sitio de fractura. En la Semana 52 y de forma continua hasta la Semana 104, en este estudio se observaron mayores incrementos los niveles medios de hormona paratiroidea (HPT) y fósforo sérico para pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, donde los valores iniciales de estos analitos fueron mayores.

Hipovolemia:

Se reportaron eventos relacionados con la hipovolemia (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. Ocurrieron eventos graves en $\leq 0.2\%$ de pacientes en los 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas) con similar incidencia para dapagliflozina 10 mg y el comparador. En los análisis de subgrupos de pacientes que recibían diuréticos de asa o de ≥ 65 años de edad en el grupo de 13 estudios controlados con placebo, la proporción de pacientes con eventos relacionados con la hipovolemia fue ligeramente mayor en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que en aquellos tratados con placebo (eventos en pacientes con diuréticos de asa: 2.5% frente a 1.5%; eventos en pacientes de ≥ 65 años de edad: 1.7% frente a 0.8%, respectivamente).

Los eventos relacionados con la hipovolemia se reportaron en 0.6% de pacientes que recibieron dapagliflozina 5 mg en comparación con 0.4% que recibieron placebo en el análisis de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo. Ningún paciente con diuréticos de asa y solo 1 paciente de ≥ 65 años de edad (0.5%) presentaron un evento relacionado con la hipovolemia durante el tratamiento con dapagliflozina 5 mg en comparación con 1 paciente en diuréticos de asa (1.8%) y 1 paciente de ≥ 65 años de edad (0.4%) tratados con placebo.

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada con eGFR de ≥ 45 a < 60 mL/min/1.73 m², la proporción de pacientes con eventos relacionados con la hipovolemia fue mayor en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg (4.7%) y dapagliflozina 5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

Infecciones genitales:

Se reportaron eventos de infecciones genitales en 5.5% y 0.6% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. Los eventos de infecciones genitales reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron de leves a moderados. La mayoría de los eventos de infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez provocaron la suspensión del estudio (0.2% con dapagliflozina 10 mg frente a 0% con placebo). Las infecciones fueron reportadas más frecuentemente en mujeres (8.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 1.2% con placebo) que en hombres (3.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 0.2% con placebo). Las infecciones vaginales más frecuentemente reportadas fueron micosis vulvovaginales en mujeres y balanitis en hombres.

En 9 de los 13 estudios del grupo de control con placebo se contó con datos de tratamiento a largo plazo. Para este grupo de control con placebo a corto plazo y a largo plazo (la duración promedio del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo), las proporciones de pacientes con eventos de infecciones genitales fueron 7.7% (156/2026) en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 1.0% (19/1956) en el grupo de placebo. De los 156 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que tuvieron una infección, 106 (67.9%) tuvieron sólo una y 17 (10.9%) tuvieron tres o más. De los 19 pacientes tratados con placebo que tuvieron una infección, 17 (89.5%) tuvieron sólo una y ninguno tuvo 3 o más.

En el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo, durante el estudio, los pacientes que tenían antecedentes de infección genital recurrente fueron más propensos a presentar un evento de infección genital (33.3% de los pacientes con antecedentes de infección tratada con dapagliflozina 10 mg y 9.5% de pacientes con antecedentes de infección en placebo) que aquellos sin antecedentes de infección (5.2% con dapagliflozina 10 mg y 0.5% con placebo).

En general, el tratamiento con 5 mg dapagliflozina fue similar al tratamiento con dapagliflozina 10 mg.

Infecciones de las vías urinarias:

Se reportaron eventos de infecciones de las vías urinarias en 4.7% y 3.5% de pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. La mayoría de los eventos de infecciones de las vías urinarias reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron leves o moderados. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar, y las infecciones de las vías urinarias raramente incitaron a la suspensión del estudio (0.2% dapagliflozina 10 mg frente a 0.1% placebo). Las infecciones se reportaron más frecuentemente en mujeres (8.5% dapagliflozina 10 mg frente a 6.7% placebo) que en hombres (1.8% dapagliflozina 10 mg frente a 1.3% placebo).

En 9 de los 13 estudios del análisis de control con placebo, se contó con los datos del tratamiento a largo plazo. Para este análisis de control con placebo a corto plazo y a largo plazo (la duración promedio del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo), las proporciones de pacientes con eventos de infecciones de las vías urinarias fueron 8.6% (174/2026) en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 6.2% (121/1956) en el grupo de placebo. De los 174 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que presentaron una infección, 135 (77.6%) tuvieron sólo una y 11 (6.3%) tuvieron 3 o más. De los 121 pacientes tratados con placebo que presentaron una infección, 94 (77.7%) tuvieron sólo una y 12 (9.9%) tuvieron 3 o más.

En el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo, los pacientes que tenían antecedentes de infección recurrente de las vías urinarias fueron más propensos a presentar un evento de infección de las vías urinarias (6.0% de pacientes con antecedentes de infección tratados con dapagliflozina 10 mg y 5.9% de pacientes con antecedentes de infección en placebo) durante el estudio que aquellos sin antecedentes de infección (4.4% con dapagliflozina 10 mg y 3.0% con placebo).

En general, el tratamiento con dapagliflozina 5 mg fue similar al tratamiento con dapagliflozina 10 mg.

Hipoglucemia:

La frecuencia de hipoglucemia dependía del tipo de terapia de base utilizada en cada estudio. Los estudios de dapagliflozina que incluyeron sulfonilúrea o insulina como terapia de adición o de base tuvieron velocidades mayor incidencia de hipoglucemia con el tratamiento de dapagliflozina que con el tratamiento de placebo.

Para los estudios de dapagliflozina en terapia de combinación de inicio con metformina, añadida a la metformina sola o con sitagliptina, la frecuencia de pacientes con episodios menores de hipoglucemia fue similar (<5%) entre los grupos de tratamiento, incluyendo placebo, hasta la semana 102 del tratamiento. En todos los estudios de dapagliflozina y metformina que no incluyeron sulfonilúrea o insulina, sólo ocurrió un evento principal de hipoglucemia en un paciente que recibió dapagliflozina 10 mg y sitagliptina (sin metformina).

En el estudio de adición a la metformina que comparó dapagliflozina a glipizida durante 208 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia importante en pacientes tratados con glipizida más metformina y ninguno de los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 3.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina y 45.6% de pacientes tratados con glipizida más metformina.

En el estudio de adición a la insulina (con o sin 2 agentes adicionales orales antidiabéticos incluyendo metformina) que comparó dapagliflozina 10 mg más insulina con placebo más insulina durante 24 semanas, hubo 1 (0.5%) episodio de hipoglucemia importante en un paciente tratado con dapagliflozina 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. En la Semana 104, se reportaron episodios importantes de hipoglucemia en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo como adición a la insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina durante 24 semanas. En la Semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo como adición a la insulina, respectivamente. En 2 estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de

pacientes que recibieron insulina como terapia de base (sola o con uno o más tratamientos orales antidiabéticos), la incidencia de episodios menores de hipoglucemia también incrementó en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con aquellos tratados con placebo.

Tumores:

En el análisis de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas), la proporción general de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos tratados con dapagliflozina (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señal de carcinogenicidad o mutagenia en datos de animales. Cuando se consideran los casos de tumores que ocurren en los diferentes grupos sistémicos, el riesgo relativo asociado con dapagliflozina estuvo por arriba de 1 para algunos tipos de tumor (por ejemplo, vesícula biliar, y pecho) y por debajo de 1 para otros (por ejemplo, sangre y sistema linfático, ovarios, tubo renal). Ni el incremento ni la reducción del riesgo fueron significativos estadísticamente en ninguno de los grupos sistémicos. Considerando la falta de hallazgos de tumor en estudios no clínicos así como la latencia corta entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con cualquier tipo de tumor específico.

Pruebas de función hepática:

En el análisis de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas), no hubo desequilibrio en los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de aminotransferasa de alanina sérica (ALT) o aminotransferasa de aspartato (AST). Se reportó aminotransferasa de alanina (ALT) >3 veces el LSN en 1.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y 1.6% tratados con el comparador. Se reportó aminotransferasa de alanina o AST >3 veces el LSN y bilirrubina >2 veces el LSN en 7 pacientes (0.1%) en cualquier dosis de dapagliflozina, 5 pacientes (0.2%) con dapagliflozina 10 mg, y 4 pacientes (0.1 %) con el comparador.

Seguridad cardiovascular:

Se realizó un metanálisis de eventos cardiovasculares a lo largo de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas). Los eventos cardiovasculares se

adjudicaron por medio de un comité independiente de adjudicación. El criterio de valoración primario fue el momento del primer evento de los siguientes resultados: muerte cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio, y hospitalización por angina inestable. Los eventos primarios ocurrieron a una proporción de 1.62 por 100 años paciente en pacientes tratados con dapagliflozina y 2.06 en pacientes tratados con el comparador por cada 100 años/paciente. La relación de riesgo de dapagliflozina frente a la del comparador fue de 0.79 (intervalo de confianza al 95%; 0.58, 1.07). El tratamiento con dapagliflozina no está asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Monoterapia - clorhidrato de metformina:

Las reacciones adversas más comunes en ensayos clínicos controlados con placebo reportados en >5% de los pacientes tratados con clorhidrato de metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo incluyeron diarrea y náusea/vómito (ambos muy comunes).

Interacciones:

Interacción con dapagliflozina y metformina:

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para Xigduo® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

Interacciones medicamentosas con dapagliflozina:

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente por la conjugación glucurónica dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O-glucurónido, no es un inhibidor de SGLT2.

En los estudios in vitro, ni dapagliflozina ni dapagliflozina 3-O-glucurónido inhibieron CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni indujeron CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas, y no se espera que los medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glicoproteína-P (P-gp) y dapagliflozina 3-O-glucurónido es un sustrato para el transportador activo OAT3. Dapagliflozina y

dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron significativamente a los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados simultáneamente que sean sustratos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3.

Efecto de otros medicamentos en dapagliflozina:

En estudios realizados en personas sanas, la farmacocinética de dapagliflozina no se vio alterada por pioglitazona (un sustrato de CYP2C8 [mayor] y CYP3A4 [menor], sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y sustrato de P-glicoproteína), glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, o simvastina. Después de la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos) o ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó una reducción de 22% y un incremento de 51%, respectivamente, en la exposición sistémica de dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas para ninguno de estos casos.

Pioglitazona: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato de CYP2C8 (mayor) y CYP3A4 (menor), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C8.

Sitagliptina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de hOAT-3.

Glimepirida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C9.

Voglibosa (inhibidor de α -glucosidasa): La coadministración de una dosis de dapagliflozina (10 mg) y voglibosa (0.2 mg tres veces al día) no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina.

Hidroclorotiazida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Bumetanida: La coadministración de dosis múltiples una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg) no

alteraron la farmacocinética de dapagliflozina. La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no alteró de forma significativa el efecto farmacodinámico de dapagliflozina para incrementar la excreción de glucosa urinaria en personas sanas.

Valsartán: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Simvastatina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP3A4.

Rifampina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (10 mg) y rifampina (rifampicina), un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos, dosificadas a un estado estable (600 mg/día) provocó una reducción de la C_{max} y del ABC de dapagliflozina de 7% y 22%, respectivamente. La cantidad promedio de glucosa excretada en la orina durante 24 horas después de la dapagliflozina sola (51 g) no se vio afectada notablemente por la coadministración de rifampina (45 g). No se recomienda ajustar la dosis de dapagliflozina cuando la dapagliflozina se coadministre con rifampina.

Ácido mefenámico: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y ácido mefenámico, un inhibidor de UGT1A9, dosificada a un estado estable (250 mg cada 6 horas) provocó un incremento de la C_{max} y el ABC de dapagliflozina en 13% y 51%, respectivamente. La cantidad promedio de glucosa excretada en la orina durante 24 horas después de la administración de dapagliflozina sola no se vio afectada notablemente por la coadministración de ácido mefenámico. No se recomienda ajustar la dosis de dapagliflozina cuando la dapagliflozina se coadministre con ácido mefenámico.

Efecto de dapagliflozina en otros medicamentos:

En estudios realizados en personas sanas, como se describe a continuación, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, ditagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetania, valsartán, simvastatina, digoxina o warfarina.

Pioglitazona: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato de CYP2C8 (mayor) y CYP3A4 (menor), no alteró la farmacocinética de pioglitazona. Por lo tanto dapagliflozina no inhibe significativamente el metabolismo mediado por CYP2C8.

Sitagliptina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de sitagliptina. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor de vías de transporte de hOAT-3.

Glimepirida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de glimepirida. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C9.

Hidroclorotiazida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Bumetanida: La coadministración de una dosis múltiple una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg) incrementó el valor tanto de la C_{max} como del ABC de bumetanida un 13%. La coadministración de dapagliflozina no alteró significativamente las respuestas farmacodinámicas en estado estable (excreción urinaria sódica, volumen de orina) a la bumetanida en personas sanas.

Valsartán: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética de valsartán.

Simvastatina: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no afectó la C_{max} de simvastatina pero incrementó el ABC un 20%, lo cual no se consideró clínicamente relevante. Por lo tanto dapagliflozina no inhibe significativamente el metabolismo mediado por CYP3A4.

Digoxina: La coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis de saturación de 20 mg) y una dosis única de digoxina (0.25 mg), un sustrato de P-glucoproteína, no afectó la farmacocinética de digoxina. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe o induce significativamente el transporte mediado por P-gp.

Warfarina: La coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis inicial de saturación de 20 mg) y una dosis única de warfarina (25 mg) no afectó la farmacocinética de S-warfarina, un sustrato de CYP2C19. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe o induce significativamente el metabolismo

mediado por CYP2C19. Dapagliflozina tampoco afectó la farmacocinética de R-warfarina ni la actividad anticoagulante de warfarina como se midió por medio del tiempo de protrombina (Relación Normalizada Estándar [INR]).

Interacciones medicamentosas con metformina:

Medicamentos catiónicos:

Clorhidrato de metformina

Los medicamentos catiónicos (p.ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para interactuar con metformina al competir por sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado dicha interacción entre metformina y cimetidina oral en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa de metformina-climetidina tanto de dosis única como múltiple, con un incremento de 60% en el plasma de metformina pico y concentraciones sanguíneas totales y un incremento de 40% del ABC de metformina plasmática y sanguínea total. No hubo cambio en vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no afectó la farmacocinética de cimetidina. Si bien dichas interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda monitorear de cerca a los pacientes y ajustar la dosis de metformina y/o el medicamento de interferencia en pacientes que estén tomando medicamentos catiónicos que se excretan por medio del sistema de secreción tubular renal proximal.

Gliburida:

Clorhidrato de metformina

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no provocó ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la concentración máxima (C_{max}) de gliburida, pero variaban constantemente. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos tornan incierta la importancia clínica de esta interacción.

Furosemida:

Clorhidrato de metformina

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-furosemida de dosis única en personas sanas demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida

incrementó la C_{max} plasmática sanguínea de metformina un 22% y el ABC sanguínea un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No hay información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida cuando se administró crónicamente.

Nifedipina:

Clorhidrato de metformina

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina incrementó la C_{max} y el ABC plasmática de metformina en 20% y 9%, respectivamente, e incrementó la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos en nifedipina.

Uso con otros medicamentos:

Clorhidrato de metformina

Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden generar pérdida del control glicémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales de calcio, e isoniazida. Cuando dichos medicamentos se administran a un paciente que recibe metformina, se debe observar de cerca al paciente para evitar una pérdida de control de la glucosa en la sangre. Cuando dichos medicamentos se le retiran a un paciente que reciben metformina, debe observarse de cerca al paciente para evitar hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vio afectada cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está mínimamente unida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es poco probable que interactúe con medicamentos altamente unidos a proteínas tales como los salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, y probenecida, en comparación con las sulfonilúreas, que están considerablemente unidas a las proteínas séricas.

Otras interacciones:

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la alimentación, los productos herbarios y el consumo de alcohol en la farmacocinética de dapagliflozina.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de la terapia hipoglicemiante con Xigduo® XR debe ajustarse al esquema actual del paciente, su eficacia y tolerancia mientras no exceda la dosis máxima recomendada de dapagliflozina 10 mg y metformina 2000 mg de liberación prolongada.

Xigduo® XR generalmente debe administrarse una vez al día por la noche con alimentos.

Si se considera adecuada una terapia con una tableta de combinación que contiene dapagliflozina y metformina, la dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de Xigduo® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis máxima de Xigduo® XR es de dapagliflozina 10 mg/metformina 2000 mg de liberación prolongada ingerida como dos tabletas de 5 mg/1000 mg una vez al día. En pacientes tratados con metformina, la dosis de Xigduo® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente. Posterior a un cambio de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación prolongada, debe vigilarse de cerca el control glicémico y deben realizarse los ajustes de dosis necesarios.

Los pacientes que necesitan dapagliflozina 5 mg en combinación con metformina de liberación prolongada pueden ser tratados con Xigduo® XR 5 mg/1000 mg. Los pacientes que necesiten dapagliflozina 5 mg que requieran una dosis de metformina mayor a 1000 mg deben utilizar los componentes individuales.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de Xigduo® XR en pacientes previamente tratados con otros agentes hipoglicemiantes y que cambiaron a Xigduo® XR. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 debe llevarse a cabo con cuidado y con un monitoreo adecuado ya que pueden ocurrir cambios en el control glicémico.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis de Xigduo[®] XR para pacientes con insuficiencia renal leve. Xigduo[®] XR no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (eGFR <60 mL/min/1.73 m² o depuración de creatinina [CrCl] < 60 mL/min) o nefropatía terminal (NT).

Insuficiencia hepática:

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, generalmente se debe evitar Xigduo[®] XR en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos y adolescentes:

No se han establecido la seguridad y efectividad de Xigduo[®] XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

Pacientes geriátricos:

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, Xigduo[®] XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad.

Pacientes con riesgo de hipovolemia:

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20

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

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. ACEBROFILINA GEL

Expediente : 20083222
Radicado : 2014128399
Fecha : 2014/10/06
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene acebrofilina (ambroxol teofilina) - 5 mg

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento sintomático y preventivo de las patologías agudas y crónicas del sistema respiratorio caracterizadas por fenómenos de hipersecreción y broncoespasmo, tales como: Bronquitis obstructiva o asmátiforme, asma bronquial, traqueobronquitis, bronconeumonías, bronquiectasias, neumoconiosis, rinofaringitis, laringotraqueitis, enfisema pulmonar

Contraindicaciones: El uso de este medicamento es contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida la acebrofilina, los derivados de xantina y/o demás componentes de las fórmulas.

Precauciones y Advertencias:

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas y en período de lactancia

El producto debe ser usado con cautela en pacientes que presentan cardiopatías, hipertensión, hipoxemia grave, úlcera péptica, arritmia cardíaca, enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo, infarto del miocardio reciente (menos de 6 meses), insuficiencia cardíaca y en pacientes ancianos.

Se recomienda no fumar durante el tratamiento.

Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté usando antes del inicio o durante el tratamiento

Reacciones adversas: Existen relatos de indisposición gastrointestinal (náuseas) y ocasionalmente mareos. También pueden ocurrir reacciones como, agitación, arritmia cardíaca, aumento de la tasa de azúcar en la sangre, aumento de temperatura corporal,

aumento de latidos cardíacos, confusión mental, convulsión, diarrea dolor de cabeza, dolor de estómago, erupción en la piel, excitación, insomnio, irritabilidad, palpitación, caída de presión arterial, respiración acelerada y vómito.

La interrupción del medicamento produce el rápido desaparecimiento de estos síntomas

Interacciones: La acebrofilina interactúa con otros derivados de la xantina y con betabloqueadores. La acción de este medicamento puede aumentar por el uso de alcohol, alopurinol, anticonceptivo oral, betabloqueador, bloqueador del canal de calcio, carbamazepina, cimetidina, corticosteroide, disulfiram, diurético de asa, efedrina, hormona de tiroides, interferón, isoniazida, macrólido, mexiletina, quinolona, tiabendazol, vacuna contra gripe.

La acción de este medicamento puede disminuir por la aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, carbón, ketoconazol, cigarro, diurético de asa, hidantoína, isoniazida, rifampicina, simpaticomimético (estimulante beta), sulfinpirazona, tioamina.

Este medicamento puede sufrir o provocar aumento de las reacciones adversas con tetraciclina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo de edad	Dosis
1 a 3 años	2.5 ml dos veces al día
3 a 6 años	5 mL, dos veces al día
6 a 12 años	10 mL, dos veces al día

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (13 tomos, 2496 folios), lo que dificultó el estudio para es ésta sesión.

Acta No. 27 de 2014

Página 257 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Adicionalmente, la Sala solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia, realice un informe de seguridad para el principio activo ambroxol, en especial lo relacionado con reacciones de hipersensibilidad severa.

3.1.5.2. IDEÓS 500mg/400UI TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20083866
Radicado : 2014135180
Fecha : 2014/10/20
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Innotera Chouzy

Composición: Cada tableta masticable contiene:

Carbonato de calcio 1250.0 mg correspondiente a calcio elemental 500.0mg.
Colecalciferol concentrado en polvo 4.0 mg correspondiente a vitamina D3 400 UI.

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Este medicamento está indicado:
En caso de deficiencia de Vitamina D y calcio en las personas mayores.
Junto con tratamientos para la osteoporosis, cuando la dispensación de Vitamina D y Calcio resulta insuficiente.

Contraindicaciones: No tome Ideós 500mg/400UI, Tabletas Masticables:

- Si tiene Alergia (hipersensibilidad) a la vitamina D o a cualquier otro ingrediente de Ideós 500mg/400 UI Tabletas Masticables.
- Si tiene alergia (hipersensibilidad) a los cacahuates o a la soja, debido a la presencia de aceite de Soja.
- Si se presenta un nivel anormalmente alto de calcio en la sangre (hipercalcemia).
- Si se presenta un alto nivel de excreción de calcio en la orina (hipercalciuria).
- Si tiene alguna enfermedad que provoque hipercalcemia o hipercalciuria (por ejemplo, hiperfunción de las glándulas paratiroides, enfermedad de la médula ósea (mieloma) o un tumor óseo maligno (metástasis ósea).
- Si padece fallo renal
- Si tiene cálculos renales (litiasis cálcica) o depósitos de calcio en los riñones (nefrocalcinosis).

- Si padece un suministro excesivo de vitamina D (hipervitaminosis D).

Precauciones y Advertencias:

Tenga especial cuidado con Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables:

- Si está siguiendo un tratamiento largo plazo, la cantidad de calcio en la sangre (calcemia) debe controlarse periódicamente. Este control resulta particularmente importante en las personas mayores y cuando se esté siguiendo un tratamiento al mismo tiempo con glicósidos cardíacos (por ejemplo, Digoxina) o diuréticos. Dependiendo del resultado, su médico puede optar por reducir o, incluso, interrumpir su tratamiento.
- Si sigue tratamientos simultáneos de altas dosis de calcio y vitamina D, debe tomar este medicamento con supervisión médica.
- Si sigue tratamientos simultáneos con bifosfonatos, estramustina u hormonas para la tiroides, deben pasar al menos 2 horas entre el suministro de estos medicamentos e Ideós. En este caso de tratamiento simultáneo con tetraciclina, Ideós debe tomarse por separado (3 horas).
- Si sigue un tratamiento simultáneo con sales de hierro (por vía oral), estroncio y zinc, deben pasar al menos 2 horas entre el suministro de estos medicamentos e Ideós.
- Si padece sarcoidosis o trastornos renales.
- Si su médico le ha comunicado que padece intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Si está inmovilizado (riesgo de hipercalcemia).

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, IDEÓS 500mg/400UI Tabletas masticables puede provocar efectos secundarios aunque no todas las personas los experimentan.

Efectos secundarios poco habituales (afectan a 1 de 10 usuarios de cada 1.000): exceso de niveles de calcio en la sangre o la orina. Efectos secundarios raros (afectan a 1 de 10 usuarios de cada 10.000): estreñimiento, flatulencia, molestias (náuseas), dolor abdominal, diarrea, picor, erupciones cutáneas y urticaria.

Se han comunicado casos de reacciones alérgicas (hipersensibilidad) graves, como hinchazón del rastro, labios, lengua o garganta.

Si cualquiera de los efectos secundarios se agrava o si nota cualquier efecto secundario no enumerado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones: Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente, otros medicamentos, incluyendo los medicamentos dispensados sin receta.

En particular:

Diuréticos tiazídicos: (medicamentos utilizados para tratar la alta presión sanguínea), ya que pueden aumentar la cantidad de calcio en la sangre.

Orlistat: (un medicamento para tratar la obesidad), colestiramina o laxantes, como el aceite de parafina, porque pueden reducir la cantidad de vitamina D3 que absorbe.

Glucósidos Cardíacos: (medicamentos para tratar los problemas cardíacos), ya que pueden provocar más efectos secundarios si toma demasiado calcio.

Antibióticos con Tetraciclina: ya que la cantidad absorbida puede reducirse. Deben tomarse al menos 2 horas antes ó 4-6 horas después de tomar Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables.

Estramustina: (un medicamento usado en quimioterapia), hormonas de la tiroides o medicamentos que contengan hierro, zinc o estroncio, ya que la cantidad absorbida puede reducirse. Deben tomarse al menos 2 horas antes o después de Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables.

Biofosfonatos: (tratamiento para enfermedades óseas), ya que la cantidad absorbida puede reducirse. Deben tomarse al menos 3 horas antes o después de Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables. Otros medicamentos que contengan calcio o Vitamina D mientras esté tomando Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables. Esto puede aumentar el nivel de calcio en la sangre.

Administración de Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables con alimentos y bebidas:

Posibles interacciones con alimentos, por ejemplo, que contengan ácido oxálico (espinacas, ruibarbo, acedera, cacao, té, etc.), fosfatos (carne de cerdo, jamón, salchichas, queso procesado, cremas de postre, bebidas con cola, etc.) o ácido fítico (cereales completos, verduras secas, semillas oleaginosas, chocolate, etc.). Por consiguiente, se recomienda tomar pocas comidas que contengan este tipo de alimentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre debe tomar Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables, exactamente como le haya indicado su médico. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. La dosis habitual sólo para Adultos, es de una pastilla dos veces al día.

Acta No. 27 de 2014

Página 260 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Si ha tomado una cantidad de Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables superior a la que debería: Pueden aparecer los siguientes síntomas: anorexia, sed excesiva, malestar (náuseas), vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular, fatiga, problemas de salud mental, aumento de la producción de orina, dolor de huesos y cálculos renales.

En estos casos, deje de tomar Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables y consulte de inmediato a su médico al respecto (que decidirá las acciones a seguir).

En caso de sobredosis prolongada, pueden aparecer depósitos de calcio en los vasos sanguíneos o los tejidos corporales. En caso de sobredosis grave, puede producirse una parada cardíaca.

Si se olvida de tomar Ideós 500mg/400UI, Tabletas masticables: No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Prospecto versión Nov. 2014-10-27

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

Composición: Cada tableta masticable contiene:

**Carbonato de calcio 1250.0 mg correspondiente a calcio elemental 500.0mg.
Colecalciferol concentrado en polvo 4.0 mg correspondiente a vitamina D3 400 UI.**

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Este medicamento está indicado:

En caso de deficiencia de Vitamina D y calcio en las personas mayores.

Junto con tratamientos para la osteoporosis, cuando la dispensación de Vitamina D y Calcio resulta insuficiente.

Contraindicaciones: No tome Ideós 500mg/400UI, Tabletas Masticables:

- Si tiene Alergia (hipersensibilidad) a la vitamina D o a cualquier otro ingrediente de Ideós 500mg/400 UI Tabletas Masticables.
- Si tiene alergia (hipersensibilidad) a los cacahuates o a la soja, debido a la presencia de aceite de Soja.
- Si se presenta un nivel anormalmente alto de calcio en la sangre (hipercalcemia).
- Si se presenta un alto nivel de excreción de calcio en la orina (hipercalcemia).
- Si tiene alguna enfermedad que provoque hipercalcemia o hipercalcemia (por ejemplo, hiperfunción de las glándulas paratiroides, enfermedad de la médula ósea (mieloma) o un tumor óseo maligno (metástasis ósea).
- Si padece fallo renal
- Si tiene cálculos renales (litiasis cálcica) o depósitos de calcio en los riñones (nefrocalcinosis).
- Si padece un suministro excesivo de vitamina D (hipervitaminosis D).

Precauciones y Advertencias:

Tenga especial cuidado con Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables:

- Si está siguiendo un tratamiento largo plazo, la cantidad de calcio en la sangre (calcemia) debe controlarse periódicamente. Este control resulta particularmente importante en las personas mayores y cuando se esté siguiendo un tratamiento al mismo tiempo con glicósidos cardíacos (por ejemplo, Digoxina) o diuréticos. Dependiendo del resultado, su médico puede optar por reducir o, incluso, interrumpir su tratamiento.
- Si sigue tratamientos simultáneos de altas dosis de calcio y vitamina D, debe tomar este medicamento con supervisión médica.
- Si sigue tratamientos simultáneos con bifosfonatos, estramustina u hormonas para la tiroides, deben pasar al menos 2 horas entre el suministro de estos medicamentos e Ideós. En este caso de tratamiento simultáneo con tetraciclina, Ideós debe tomarse por separado (3 horas).
- Si sigue un tratamiento simultáneo con sales de hierro (por vía oral), estroncio y zinc, deben pasar al menos 2 horas entre el suministro de estos medicamentos e Ideós.

- Si padece sarcoidosis o trastornos renales.
 - Si su médico le ha comunicado que padece intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.
- Si está inmovilizado (riesgo de hipercalcemia).

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, IDEÓS 500mg/400UI Tabletas masticables puede provocar efectos secundarios aunque no todas las personas los experimentan.

Efectos secundarios poco habituales (afectan a 1 de 10 usuarios de cada 1.000): exceso de niveles de calcio en la sangre o la orina. **Efectos secundarios raros** (afectan a 1 de 10 usuarios de cada 10.000): estreñimiento, flatulencia, molestias (náuseas), dolor abdominal, diarrea, picor, erupciones cutáneas y urticaria.

Se han comunicado casos de reacciones alérgicas (hipersensibilidad) graves, como hinchazón del rastro, labios, lengua o garganta.

Si cualquiera de los efectos secundarios se agrava o si nota cualquier efecto secundario no enumerado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones: Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente, otros medicamentos, incluyendo los medicamentos dispensados sin receta.

En particular:

Diuréticos tiazídicos: (medicamentos utilizados para tratar la alta presión sanguínea), ya que pueden aumentar la cantidad de calcio en la sangre.

Orlistat: (un medicamento para tratar la obesidad), colestiramina o laxantes, como el aceite de parafina, porque pueden reducir la cantidad de vitamina D3 que absorbe.

Glucósidos Cardíacos: (medicamentos para tratar los problemas cardíacos), ya que pueden provocar más efectos secundarios si toma demasiado calcio.

Antibióticos con Tetraciclina: ya que la cantidad absorbida puede reducirse. Deben tomarse al menos 2 horas antes ó 4-6 horas después de tomar Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables.

Estramustina: (un medicamento usado en quimioterapia), hormonas de la tiroides o medicamentos que contengan hierro, zinc o estroncio, ya que la cantidad

absorbida puede reducirse. Deben tomarse al menos 2 horas antes o después de Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables.

Biofosfonatos: (tratamiento para enfermedades óseas), ya que la cantidad absorbida puede reducirse. Deben tomarse al menos 3 horas antes o después de Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables. Otros medicamentos que contengan calcio o Vitamina D mientras esté tomando Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables. Esto puede aumentar el nivel de calcio en la sangre.

Administración de Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables con alimentos y bebidas:

Posibles interacciones con alimentos, por ejemplo, que contengan ácido oxálico (espinacas, ruibarbo, acedera, cacao, té, etc.), fosfatos (carne de cerdo, jamón, salchichas, queso procesado, cremas de postre, bebidas con cola, etc.) o ácido fítico (cereales completos, verduras secas, semillas oleaginosas, chocolate, etc.). Por consiguiente, se recomienda tomar pocas comidas que contengan este tipo de alimentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Siempre debe tomar Ideós 500mg/400UI Tabletas Masticables, exactamente como le haya indicado su médico. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. La dosis habitual sólo para Adultos, es de una pastilla dos veces al día.

Si ha tomado una cantidad de Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables superior a la que debería: Pueden aparecer los siguientes síntomas: anorexia, sed excesiva, malestar (náuseas), vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular, fatiga, problemas de salud mental, aumento de la producción de orina, dolor de huesos y cálculos renales.

En estos casos, deje de tomar Ideós 500mg/400UI Tabletas masticables y consulte de inmediato a su médico al respecto (que decidirá las acciones a seguir).

En caso de sobredosis prolongada, pueden aparecer depósitos de calcio en los vasos sanguíneos o los tejidos corporales. En caso de sobredosis grave, puede producirse una parada cardíaca.

Si se olvida de tomar Ideós 500mg/400UI, Tabletas masticables: No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Prospecto versión Nov. 2014-10-27, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.3. GLUCOQUICK®

Expediente : 20083827
Radicado : 2014134675
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta masticable contiene dextrosa 4,399.900 mg

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Hipoglucemia en niños y adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Precauciones y Advertencias:

- Su médico le indicará cuándo debe usar este medicamento, y en qué cantidad. Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico en el tratamiento de la hipoglucemia.
- Mastique la tableta antes de tragarla.
- No use este medicamento si el plástico o papel de aluminio sellado en el interior está roto.
- Este medicamento no debe ser administrado a una persona que está inconsciente.

Acta No. 27 de 2014

Página 265 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Este medicamento se debe utilizar sólo cuando sea necesario en hipoglucemias

Dosificación y Grupo Etario: Se sugiere una tableta de 4 g para niños menores de 15 Kg de peso, dos a tres tabletas de 4 g para niños entre 15 y 30 Kg de peso y cuatro tabletas de 4 g para niños con más de 30 Kg de peso; para adultos, la dosis sería entre 4 a 5 tabletas de 4 g o según criterio médico (5, 6, 9).

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

Composición: Cada tableta masticable contiene dextrosa 4399.900 mg

Forma farmacéutica: Tabletmas masticables

Indicaciones: Hipoglucemia en niños y adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Precauciones y Advertencias:

- Su médico le indicará cuándo debe usar este medicamento, y en qué cantidad. Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico en el tratamiento de la hipoglucemia.
- Mastique la tableta antes de tragarla.
- No use este medicamento si el plástico o papel de aluminio sellado en el interior está roto.
- Este medicamento no debe ser administrado a una persona que está inconsciente.

Acta No. 27 de 2014

Página 266 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Este medicamento se debe utilizar sólo cuando sea necesario en hipoglucemias

La Sala considera que el interesado debe aclarar la dosificación para el producto de la referencia teniendo en cuenta la concentración de la tableta (4,399.90)

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 8.2.2.0.N10

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

La Sala recomienda reubicar todos los productos con principio activo dextrosa en solución oral en la Norma Farmacológica 8.2.2.0.N10

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. COLISTIMETHATE FOR INJECTION USP

Expediente : 20082894
Radicado : 2014124217
Fecha : 2014/09/26
Interesado : AMA de Colombia Comercializadora Internacional Ltda.
Fabricante : X-Gen Pharmaceuticals INC.

Composición: Cada vial contiene 150 mg (4,500,000 UI) de colistimetato sódico equivalente a 150 mg de base de colistina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Presentaciones comerciales: Colistimetato para inyección USP se presenta en viales que contienen Colistimetato Sódico (equivalente a 150mg de base de Colistina por vial) como un polvo liofilizado blanco a ligeramente amarillo y está disponible en dos presentaciones comerciales: caja por un vial y caja por 12 viales.

Indicaciones: Colistimetato para inyección está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debido a cepas sensibles de ciertos bacilos gram-negativos. Está particularmente indicado cuando la infección es causada por cepas sensibles de *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico no está indicado para infecciones debidas a *Proteus* o *Neisseria*. Colistimetato para inyección ha demostrado ser clínicamente eficaz en el tratamiento de las infecciones debido a los siguientes organismos gram-negativos: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

Colistimetato para inyección puede ser usado para iniciar terapia en infecciones serias que se sospecha se deben a organismos gram-negativos y en el tratamiento de infecciones debido a bacilos patógenos gram-negativos susceptibles. Para reducir el desarrollo de resistencia bacteriana al fármaco y mantener la efectividad del Colistimetato para Inyección y otros fármacos antibacterianos, el Colistimetato para inyección debe ser usado únicamente para tratar o prevenir infecciones que están probadas o son fuertemente sospechosas de ser causadas por bacterias susceptibles.

Cuando el cultivo y la información de sensibilidad están disponibles, ellos deben ser considerados al seleccionar o modificar la terapia bacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Contraindicaciones: El uso del Colistimetato para Inyección está contraindicado para pacientes con una historia de sensibilidad al fármaco o cualquiera de sus componentes.

Precauciones y Advertencias:

La dosis máxima diaria no debe exceder 5 mg/Kg/día (2.3mg/lb) con función renal normal. Trastornos neurológicos transitorios pueden ocurrir. Estos incluyen parestesia circunscrita o entumecimiento, sensación de hormigueo u hormigueo de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos y dificultad en el habla. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o usar maquinaria peligrosa durante el tratamiento. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. La terapia no debe ser discontinuada, pero tales pacientes deben ser observados con particular atención. La nefrotoxicidad puede ocurrir y es probable un efecto dosis-dependiente del colistimetato sódico. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles después de la discontinuación del antibiótico. Sobredosis puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea.

Paro respiratorio ha sido reportado después de la administración intramuscular de Colistimetato sódico. La Insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración de colistimetato sódico. Por lo tanto, es importante seguir las pautas de dosificación recomendado.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Colistimetato para inyección, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que lleva a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. La Historia clínica cuidadosa es necesaria, desde que DACD ha sido reportada ocurre sobre los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si DACD se sospecha o está confirmada, el uso de antibióticos en curso no dirigidos contra *C. difficile* puede necesitar discontinuarse. Administración de fluidos y electrolitos apropiada, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico para tratar *C. difficile*, y evaluación quirúrgica deben ser instauradas como clínicamente se indique.

Precauciones:

Generales:

Desde que Colistimetato para inyección se elimina principalmente por excreción renal, debe ser usado con precaución cuando la posibilidad de falla de la función renal existe. La disminución en la función renal con edad avanzada debe ser considerada. Cuando la falla renal está presente, Colistimetato para inyección puede ser usado, pero la mayor precaución debe establecerse y la dosis debe reducirse en proporción a la extensión de la falla. La administración de cantidades de Colistimetato para inyección en exceso de la capacidad excretora renal llevaría a elevados niveles séricos y puede resultar en daño adicional de la función renal, iniciando un ciclo en el que, si no se reconoce, puede llevar a insuficiencia renal aguda, apagado renal y una concentración adicional del antibiótico a niveles tóxicos en el organismo. A este punto, la interferencia en la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares puede ocurrir y resultar en debilidad muscular y apnea”.

Reacciones adversas:

Gastrointestinal: Molestias gastrointestinales.

Sistema Nervioso: Hormigueo de las extremidades y de la lengua, dificultad para hablar, mareo, vértigos y parestesia.

Tegumentario: Picor generalizado, urticaria and rash

Cuerpo como un todo: Fiebre

Desviaciones de laboratorio: Incremento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina elevada y depuración de creatinina disminuida.

Sistema Respiratorio: Dificultad respiratoria y apnea.

Sistema Renal: Nefrototoxicidad y disminución del gasto urinario.

Interacciones:

De ciertos otros antibióticos (aminoglucósidos y polimixina) también se ha informado que interfieren con la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular. Sobre la base de esta actividad reportada, ellos no se deben administrar de forma concomitante con Colistimetato para inyección, excepto con la mayor precaución.

Relajantes musculares curariformes (por ejemplo, tubocurarina) y otros fármacos, incluyendo el éter, la succinilcolina, galamina, decametonio, y citrato de sodio, potencian el efecto de bloqueo neuromuscular y deben utilizarse con extrema precaución en pacientes en tratamiento con colistimetato para inyección.

Cefalotina sódica puede potenciar la nefrotoxicidad de Colistimetato para inyección. El uso concomitante de cefalotina sódica y Colistimetato para inyección debe evitarse.

Dosificación y Grupo Etario:

Pacientes adultos y pediátricos – Administración Intramuscular o Intravenosa: Colistimetato para inyección debe ser dado en 2 a 4 dosis divididas a niveles de dosis de 2.5 a 5 mg/Kg por día para pacientes con función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección.

En individuos obesos, la dosis debe estar basada sobre el peso corporal ideal.

Para ver recomendaciones de ajuste frente a deterioro de la función renal ver dossier.

Vía de Administración: Intramuscular e Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 1 de 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar cuál es la composición del producto con respecto a las unidades internacionales teniendo en cuenta que las concentraciones que están aceptadas corresponden a: 1.000.000 UI a 80 mg y 2.000.000 UI a 160 mg.

3.1.6.2. JAKAVI® 10 mg TABLETAS

Expediente : 20083253
Radicado : 2014128694
Fecha : 2014/10/06
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada comprimido contiene 10 mg de ruxolitinib

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas (Comprimidos)

Indicaciones:

*Tratamiento de los pacientes con mielofibrosis (MF), como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

*Tratamiento de los pacientes con policitemia vera (PV) que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ruxolitinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Disminuciones en el hemograma: Se han registrado reacciones adversas hemáticas, como trombocitopenia, anemia y neutrocitopenia, durante la administración de Jakavi. Se recomienda la vigilancia de los hemogramas completos. En caso de

trombocitopenia, anemia o neutrocitopenia, se debe reducir la dosis o interrumpir la administración del medicamento.

- ◆ Infecciones: Antes de comenzar un tratamiento con Jakavi deben tratarse las infecciones graves activas. Durante el tratamiento con Jakavi se debe hacer un seguimiento de los pacientes por si aparecen signos o síntomas de infección e iniciar un tratamiento antiinfeccioso adecuado. Se han comunicado casos de tuberculosis. Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección.
- ◆ Cáncer de piel no melanocítico (CPNM): Se ha comunicado CPNM en pacientes tratados con Jakavi. Se recomienda la exploración periódica de la piel.
- ◆ Disfunción renal grave y hepática: Es necesario reducir la dosis debido a la mayor exposición a Jakavi.
- ◆ Embarazo: no se recomienda el uso de Jakavi durante la gestación. Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Jakavi.
- ◆ Lactancia: Las mujeres que toman Jakavi no deben amamantar.

Reacciones adversas: Muy frecuentes (>10%): Infecciones urinarias, anemia, trombocitopenia, neutrocitopenia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, mareos, cefalea, aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, equimosis, aumento de peso. Frecuentes (1 a 10%): Herpes zóster, flatulencia, estreñimiento, hipertensión. ◆ Infrecuente: tuberculosis.

Interacciones: Cautela con los inhibidores del CYP3A4; se recomienda reducir la dosis cuando se co-administren inhibidores potentes del CYP3A4.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

- ◆ Antes de iniciar un tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma. Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta alcanzar la dosis óptima.
- ◆ Administración dos veces al día, todos los días a la misma hora, con o sin alimentos.
- ◆ Dosis inicial recomendada en adultos con MF: 15 mg (cifra de plaquetas [trombocitos] entre 100 000 y 200 000/mm³) y 20 mg (cifra de plaquetas >200 000/ mm³) dos veces al día.
- ◆ Dosis inicial recomendada en adultos con PV: 10 mg dos veces al día.
- ◆ En los pacientes con cifra de plaquetas <100 000/ mm³, se recomienda una dosis inicial máxima de 5 mg dos veces al día. Es necesario tener precaución en esta población de pacientes.

Acta No. 27 de 2014

Página 272 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- ♦ Interrumpir el tratamiento si la cifra de plaquetas es $<50\,000/\text{mm}^3$ o la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) es $<500/\text{mm}^3$ (pacientes con MF y PV) o la hemoglobina (Hg) es $<8\text{g/dl}$ (en pacientes con PV).
- ♦ En la PV, considérese la posibilidad de reducir la dosis si la Hg es $<12\text{g/dl}$, y se recomienda reducir la dosis si la Hg es $<10\text{g/dl}$.
- ♦ Puede que sea necesario ajustar la dosis debido a trombocitopenia o a la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4.
- ♦ Cuatro semanas después del inicio del tratamiento se puede aumentar la dosis a intervalos mayores que 2 semanas para garantizar una respuesta satisfactoria al tratamiento.
- ♦ La dosis máxima es de 25 mg dos veces al día.
- ♦ El tratamiento debe continuar mientras los beneficios justifiquen los riesgos para el paciente.
- ♦ Se recomienda reducir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina $<30\text{ ml/min}$) o con disfunción hepática. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes con diagnóstico de disfunción renal o hepática y reducir la dosis, si procede.
- ♦ No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto / Prospecto Internacional IPL Referencia: 2014-PSB/GLC-0692-s Fecha de Distribución 10 de julio de 2014
- Información para prescribir Referencia: 2014-PSB/GLC-0692-s Fecha de Distribución 10 de julio de 2014
- Declaración Sucinta BSS: 2014-PSB/GLC-0692-s Fecha de Distribución 10 de julio de 2014

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

Composición: Cada comprimido contiene 10 mg de ruxolitinib

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas (Comprimidos)

Acta No. 27 de 2014

Página 273 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones:

***Tratamiento de los pacientes con mielofibrosis (MF), como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).**

***Tratamiento de los pacientes con policitemia vera (PV) que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ruxolitinib 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 ($<200\,000/\text{mm}^3$) 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.

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

Efectos de la retirada:

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

Embarazo: no se recomienda el uso de Jakavi durante la gestación. Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con Jakavi.

Lactancia: Las mujeres que toman Jakavi no deben amamantar.

Reacciones adversas: Muy frecuentes (>10%): Infecciones urinarias, anemia, trombocitopenia, neutrocitopenia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, mareos, cefalea, aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, equimosis, aumento de peso. Frecuentes (1 a 10%): Herpes zóster, flatulencia, estreñimiento, hipertensión. Infrecuente: Tuberculosis.

Interacciones:

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes del CYP3A4, se ha de reducir la dosis un 50%

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

♦ Antes de iniciar un tratamiento con Jakavi® debe realizarse un hemograma. Es necesario supervisar los hemogramas completos cada 2 o 4 semanas hasta alcanzar la dosis óptima.

- ♦ Administración dos veces al día, todos los días a la misma hora, con o sin alimentos.
- ♦ Dosis inicial recomendada en adultos con MF: 15 mg (cifra de plaquetas [trombocitos] entre 100 000 y 200 000/mm³) y 20 mg (cifra de plaquetas >200 000/mm³) dos veces al día.
- ♦ Dosis inicial recomendada en adultos con PV: 10 mg dos veces al día.
- ♦ En los pacientes con cifra de plaquetas <100 000/mm³, se recomienda una dosis inicial máxima de 5 mg dos veces al día. Es necesario tener precaución en esta población de pacientes.
- ♦ Interrumpir el tratamiento si la cifra de plaquetas es <50 000/mm³ o la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) es <500/mm³ (pacientes con MF y PV) o la hemoglobina (Hg) es <8g/dl (en pacientes con PV).
- ♦ En la PV, considérese la posibilidad de reducir la dosis si la Hg es <12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis si la Hg es <10 g/dl.
- ♦ Puede que sea necesario ajustar la dosis debido a trombocitopenia o a la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4.
- ♦ Cuatro semanas después del inicio del tratamiento se puede aumentar la dosis a intervalos mayores que 2 semanas para garantizar una respuesta satisfactoria al tratamiento.
- ♦ La dosis máxima es de 25 mg dos veces al día.
- ♦ El tratamiento debe continuar mientras los beneficios justifiquen los riesgos para el paciente.
- ♦ Se recomienda reducir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina <30 ml/min) o con disfunción hepática. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes con diagnóstico de disfunción renal o hepática y reducir la dosis, si procede.
- ♦ No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la información conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

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

Adicionalmente, el interesado debe ajustar la Información para prescribir y la Declaración Sucinta a la información conceptuada y reenviarla para su evaluación.

**3.1.6.3. VONCENTO 250 UI /600 UI
VONCENTO 500 UI /1200 UI
VONCENTO 1000 UI /2400 UI**

Expediente : 20083831
Radicado : 2014134703
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Biotoscana S.A.
Fabricante : CSL Behring (Australia) Pty Ltd

Composición:

Voncento 250:

Un vial contiene nominalmente:
250 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).
600 UI de factor de Von Willebrand humano

Voncento 500 /

Un vial contiene nominalmente:

500 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).
1200 UI de factor de Von Willebrand humano (FVW).

Voncento 1000 /

Un vial contiene nominalmente
1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).
2400 UI de factor de Von Willebrand humano

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Presentaciones comerciales:

1 vial con polvo.
1 vial con disolvente (5ml o 10ml)

Acta No. 27 de 2014

Página 278 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Voncento 250 UI / 600 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.
Caja x 1 vial con polvo + 1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

Voncento 500 UI / 1200 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.
Caja x 1 vial con polvo + 1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

Voncento 500 UI / 1200 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.
Caja x 1 vial con polvo + 1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

Voncento 1000 UI / 2400 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.
Caja x 1 vial con polvo + 1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

Indicaciones: Indicaciones terapéuticas:

Enfermedad de Von Willebrand (EVW)

Tratamiento de hemorragias o tratamiento y prevención de sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW cuando el tratamiento por sí solo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A (deficiencia congénita de FVIII)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, si es el caso, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del producto y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como eritema, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas estándar para tratar el shock.

Seguridad viral:

Las medidas estándar para prevenir infecciones provocadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en donaciones individuales y mezclas de plasma y la inclusión de fases efectivas en la fabricación para

inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban productos de factor VIII / FVW derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para poder relacionar el paciente con el lote del producto.

Enfermedad de von Willebrand:

Existe riesgo de aparición de acontecimientos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos precoces de trombosis. De acuerdo con las recomendaciones actuales, debe realizarse profilaxis para evitar el tromboembolismo venoso.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII: C.

En los pacientes que reciban productos de FVW que contengan FVIII, se deben controlar los niveles plasmáticos del FVIII: C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII: C, que podrían incrementar el riesgo de acontecimientos trombóticos, y se deben contemplar medidas antitrombóticas.

Los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del FVW: RCo o si el sangrado no se controla con

una dosis adecuada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de un inhibidor del FVW. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento no sea eficaz y que se produzcan reacciones anafilactoides, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Hemofilia A:

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII, que se cuantifica en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de sustituir un producto con factor VIII por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes por si desarrollan inhibidores después de cambiar de producto. Fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban productos de factor VIII / FVW derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para poder relacionar el paciente con el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas en adultos y adolescentes durante el tratamiento con Voncento: hipersensibilidad o reacciones alérgicas, eventos tromboembólicos, fiebre, cefalea, disgeusia, y pruebas anormales de la función hepática. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores a FVIII y FVW.

Tabla de reacciones adversas

La tabla siguiente sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado según la convención siguiente: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del FVIII Inhibición del FVW	Muy rara Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo taquicardia, dolor pectoral, malestar pectoral y dolor de espalda)	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Muy rara
Trastornos vasculares	Acontecimiento tromboembólico	Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Cefalea	Muy rara

Exploraciones complementarias	Pruebas anormales de la función hepática	Muy rara
-------------------------------	--	----------

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad (reacciones alérgicas): se han observado síntomas como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, sudoración, urticaria generalizada, cefalea, eritema, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica (incluyendo dolor pectoral y malestar pectoral), dolor de espalda, hormigueo, vómitos y dificultad respiratoria, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido el shock).

Inhibición del FVIII: Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar en casos contados anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVIII. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia. No hay experiencia procedente de ensayos clínicos con Voncento en pacientes no tratados previamente. Por eso, no se pueden facilitar cifras válidas sobre la incidencia de inhibidores específicos clínicamente relevantes.

Inhibición del FVW: los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer al mismo tiempo que las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica deben ser evaluados para detectar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Interacciones: No se han estudiado interacciones del factor de Von Willebrand humano y del factor VIII de la coagulación humano con otros medicamentos

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Enfermedad de von Willebrand:

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW: RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI/kg de FVW: RCo aumenta el nivel circulante de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%). Se deben alcanzar niveles superiores a 0,6 UI/ml de FVW:RCo (60%) y niveles superiores a 0,4 UI/ml de FVIII:C (40%).

Acta No. 27 de 2014

Página 283 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Normalmente las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40-80 UI/kg de factor de von Willebrand (FVW: RCo), que corresponden a 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Se puede requerir una dosis inicial de 80 UI/kg de FVW: RCo, especialmente en aquellos pacientes con EVW de tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores que en otros tipos de EVW.

Prevención de hemorragias en casos de cirugía:

Para prevenir sangrados excesivos durante o después de la cirugía, la administración se debe realizar de 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Se debe volver a administrar una dosis adecuada a intervalos de 12 a 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW: RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII: C.

Después de un tratamiento de 24-48 horas y a fin de evitar un aumento excesivo del FVIII: C, debe considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos de administración o el uso de un producto FVW que contenga un nivel bajo de FVIII.

Hemofilia A:

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII: C especificado. La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de FVIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar actual de la OMS para productos que contienen FVIII. La actividad plasmática del FVIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con un estándar internacional para el FVIII plasmático).

La actividad de 1 UI de FVIII equivale a la cantidad de FVIII presente en 1 mL de plasma humano normal. Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de FVIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del FVIII en

aproximadamente un 2% de la actividad normal (recuperación in vivo de 2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de FVIII (% o UI/dl) x 0,5.
La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del FVIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de FVIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral	20-40	Repetir la perfusión cada 12- 24 horas durante al menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12- 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Cirugía mayor	80-100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida y continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de FVIII del 30% al 60% (UI/dl).

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de FVIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del FVIII plasmático). La respuesta individual de los pacientes al FVIII puede variar y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y presentar semividas diferentes.

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de FVIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

Pacientes no tratados previamente:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Voncento en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica:

La posología para la EVW y la hemofilia A en adolescentes de 12 a 18 años se basa en el peso corporal y, por lo tanto, normalmente sigue las mismas directrices que se usan para los adultos. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Voncento en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado bajo el número de la referencia

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

Composición:

Voncento 250:

Un vial contiene nominalmente:

250 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).

600 UI de factor de Von Willebrand humano

Voncento 500 /

Un vial contiene nominalmente:

500 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).

1200 UI de factor de Von Willebrand humano (FVW).

Voncento 1000 /

Un vial contiene nominalmente

1000 UI de factor VIII de coagulación humano (FVIII).

2400 UI de factor de Von Willebrand humano

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Presentaciones comerciales:

1 vial con polvo.

1 vial con disolvente (5ml o 10ml)

Voncento 250 UI / 600 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Caja x 1 vial con polvo +1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

Voncento 500 UI / 1200 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Caja x1 vial con polvo + 1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

Voncento 500 UI / 1200 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Caja x1 vial con polvo + 1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

Acta No. 27 de 2014

Página 287 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Voncento 1000 UI / 2400 UI, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Caja x 1 vial con polvo + 1 vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables

Indicaciones: Indicaciones terapéuticas:

Enfermedad de Von Willebrand (EVW)

Tratamiento de hemorragias o tratamiento y prevención de sangrados quirúrgicos en pacientes con EVW cuando el tratamiento por sí solo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A (deficiencia congénita de FVIII)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, si es el caso, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del producto y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como eritema, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas estándar para tratar el shock.

Seguridad viral:

Las medidas estándar para prevenir infecciones provocadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en donaciones individuales y mezclas de plasma y la inclusión de fases efectivas en la fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el

virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban productos de factor VIII / FVW derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para poder relacionar el paciente con el lote del producto.

Enfermedad de von Willebrand:

Existe riesgo de aparición de acontecimientos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos precoces de trombosis. De acuerdo con las recomendaciones actuales, debe realizarse profilaxis para evitar el tromboembolismo venoso.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII: C.

En los pacientes que reciban productos de FVW que contengan FVIII, se deben controlar los niveles plasmáticos del FVIII: C para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de FVIII: C, que podrían incrementar el riesgo de acontecimientos trombóticos, y se deben contemplar medidas antitrombóticas.

Los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del FVW: RCo o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de un inhibidor del FVW. En pacientes con niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento no sea eficaz y que se produzcan reacciones anafilactoides, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Hemofilia A:

Acta No. 27 de 2014

Página 289 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII, que se cuantifica en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de sustituir un producto con factor VIII por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes por si desarrollan inhibidores después de cambiar de producto. Fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban productos de factor VIII / FVW derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para poder relacionar el paciente con el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 27 de 2014

Página 290 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas en adultos y adolescentes durante el tratamiento con Voncento: hipersensibilidad o reacciones alérgicas, eventos tromboembólicos, fiebre, cefalea, disgeusia, y pruebas anormales de la función hepática. Además, los pacientes pueden desarrollar inhibidores a FVIII y FVW.

Tabla de reacciones adversas

La tabla siguiente sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado según la convención siguiente: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del FVIII Inhibición del FVW	Muy rara Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo taquicardia, dolor pectoral, malestar pectoral y dolor de espalda)	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Muy rara
Trastornos vasculares	Acontecimiento tromboembólico	Muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Cefalea	Muy rara
Exploraciones complementarias	Pruebas anormales de la función hepática	Muy rara

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad (reacciones alérgicas): se han observado síntomas como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, sudoración, urticaria generalizada, cefalea, eritema, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica (incluyendo dolor pectoral y malestar pectoral), dolor de espalda, hormigueo, vómitos y dificultad respiratoria, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido el shock).

Inhibición del FVIII: Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar en casos contados anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVIII. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia. No hay experiencia procedente de ensayos clínicos con Voncento en pacientes no tratados previamente. Por eso, no se pueden facilitar cifras válidas sobre la incidencia de inhibidores específicos clínicamente relevantes.

Inhibición del FVW: los pacientes con EVW, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al FVW. La presencia de estos inhibidores se manifestará como una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer al mismo tiempo que las reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica deben ser evaluados para detectar la presencia de un inhibidor.

En todos estos casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

Interacciones: No se han estudiado interacciones del factor de Von Willebrand humano y del factor VIII de la coagulación humano con otros medicamentos

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Enfermedad de von Willebrand:

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW: RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI/kg de FVW: RCo aumenta el nivel circulante de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%). Se deben alcanzar niveles superiores a 0,6 UI/ml de FVW:RCo (60%) y niveles superiores a 0,4 UI/ml de FVIII:C (40%).

Normalmente las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40-80 UI/kg de factor de von Willebrand (FVW: RCo), que corresponden a 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Se puede requerir una dosis inicial de 80 UI/kg de FVW: RCo, especialmente en aquellos pacientes con EVW de tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores que en otros tipos de EVW.

Prevención de hemorragias en casos de cirugía:

Para prevenir sangrados excesivos durante o después de la cirugía, la administración se debe realizar de 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. Se debe volver a administrar una dosis adecuada a intervalos de 12 a 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW: RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII: C.

Después de un tratamiento de 24-48 horas y a fin de evitar un aumento excesivo del FVIII: C, debe considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos de administración o el uso de un producto FVW que contenga un nivel bajo de FVIII.

Hemofilia A:

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII: C especificado. La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de FVIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar actual de la OMS para productos que contienen FVIII. La actividad plasmática del FVIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con un estándar internacional para el FVIII plasmático).

La actividad de 1 UI de FVIII equivale a la cantidad de FVIII presente en 1 mL de plasma humano normal. Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de FVIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del FVIII en

aproximadamente un 2% de la actividad normal (recuperación in vivo de 2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de FVIII (% o UI/dl) x 0,5.

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del FVIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de FVIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral	20-40	Repetir la perfusión cada 12- 24 horas durante al menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12- 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Cirugía mayor	80-100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida y continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de FVIII del 30% al 60% (UI/dl).

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de FVIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del FVIII plasmático). La respuesta individual de los pacientes al FVIII puede variar y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y presentar semividas diferentes.

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de FVIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

Pacientes no tratados previamente:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Voncento en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica:

La posología para la EVW y la hemofilia A en adolescentes de 12 a 18 años se basa en el peso corporal y, por lo tanto, normalmente sigue las mismas directrices que se usan para los adultos. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Voncento en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para las diferentes presentaciones radicados bajo número 2014134703, para el producto de la referencia.

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

3.1.6.4. FACTANE® 200UI/mL

Expediente : 20083795
Radicado : 2014134321
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Presentaciones:

Factane 1000 UI/5mL
Factane 2000 UI/10mL

Indicaciones:

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

Precauciones y Advertencias:

La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.

Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.

Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII: C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con FACTANE 100 UI/ml.

Acta No. 27 de 2014

Página 298 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Después de la comercialización de Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente) como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) y muy rara ($< 1/10\,000$), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Disgeusia*

*Reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane 100 UI/ml:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad, choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: Agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Acta No. 27 de 2014

Página 299 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Frecuencia desconocida: Cefaleas, somnolencia, parestesias.

Trastornos cardíacos:

Frecuencia desconocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia desconocida: Náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: Prurito, eritema, urticaria, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.

Investigaciones:

Frecuencia desconocida: Aumento de temperatura.

Notificación de presuntas reacciones adversas:

La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una

respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) = $\frac{2 \times \text{N}^{\circ} \text{ de UI}}{\text{administradas peso corporal (kg)}}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario *	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis.	15 - 30%	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.

Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral. Procedimiento quirúrgico moderadamente grave Incluida la extracción dental.	30 - 50%	2 - 4 días o hasta completar la curación.
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.

Importante:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

Pacientes con inhibidores:

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Acta No. 27 de 2014

Página 302 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU niveles > 5 BU	de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 - 300 UI/kg/día cada día	La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible
Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales	100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico	en incrementos mensuales 3 veces por semana, por lo menos durante 1 año

(* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

Acta No. 27 de 2014

Página 303 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Prospecto informativo para el paciente radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (43 tomos, 8622 folios), lo que dificulto el estudio para es ésta sesión.

3.1.6.5. COPAXONE 40 mg / mL

Expediente : 20083988
Radicado : 2014136613 / 2014148737
Fecha : 2014/10/22
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : Teva Pharmaceutical Industries Ltd

Composición: Cada 1 mL de solución para inyección contiene 40 mg de acetato de glatiramer equivalente a 36 mg de glatiramer base

Forma farmacéutica: Solución

Presentaciones: Caja con 12 jeringas prellenadas, con 1ml de solución cada una

Indicaciones: Reducción de la frecuencia de recaída en pacientes ambulatorios con esclerosis múltiple remitente recurrente, caracterizado por lo menos por una recaída clínica en los dos años previos. Tratamiento de pacientes que presentan síndrome clínico aislado (CIS o SCA) y lesiones en la resonancia magnética altamente sugestivas de esclerosis múltiple, que se considera presentan alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), luego de descartar otras entidades que puedan explicar la sintomatología.

Acta No. 27 de 2014

Página 304 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes, embarazo, lactancia, menores de 18 años. No hay evidencia de la utilidad del producto en pacientes con enfermedad primaria o secundaria progresiva. Pacientes con insuficiencia renal.

Precauciones y Advertencias: No debe ser aplicado por intravenosa o intramuscular

Reacciones adversas: La seguridad clínica de Copaxone 40 mg administrado tres veces por semana se basa en un estudio clínico con doble cegamiento, controlado con placebo, en pacientes con esclerosis múltiple en recaídas y recurrencias con un total de 943 pacientes tratados con Copaxone 40 mg tres veces a la semana y 461 pacientes tratados con placebo durante 12 meses.

Se observaron reacciones en el sitio de la inyección y reacciones inmediatas post-inyección IPIR con una menor frecuencia al comparar vs. el grupo de Copaxone 20 mg. Las reacciones en el sitio de la inyección fueron reportadas hasta en un 36% de los pacientes bajo Copaxone 40 mg, en comparación con 5% de placebo. Las IPIR fueron reportadas por 8% de los pacientes con Copaxone 40 mg, en comparación con 2% de placebo.

Las reacciones anafilácticas fueron vistas raramente, fueron reportadas por 0.3% de los pacientes con Copaxone 40 mg/mL siendo poco frecuentes (mayor o igual a 1/1.000 a menor a 1/100).

No hubo informes de necrosis en el sitio de la aplicación.

Eritema en la piel y dolor en las extremidades fueron informadas por 2.1% de los pacientes que recibieron Copaxone 40 mg/mL (Comunes mayor o igual a 1/100 a menor 1/10).

La lesión hepática inducida por medicamentos y hepatitis tóxica fueron vistas raramente en los pacientes con esclerosis múltiple; hubo informe de ésta en 2% de los pacientes con Copaxone 40 mg/ml (Común: Mayor igual a 1/100 a menor 1/10 Sobredosis: hay 13 reportes de sobredosis con Copaxone)

Interacciones: Las interacciones entre Copaxone y otros productos medicinales no han sido formalmente evaluadas. No hay datos sobre interacción con interferón beta. O curre un aumento de la incidencia de reacción en el sitio de la inyección en pacientes recibiendo concomitantemente corticoides. Evidencia *in vitro* sugiere que el acetato de glatiramer en la sangre está altamente unido a las proteínas plasmáticas pero no es desplazado y no desplaza a fenitoína o carbamazepina. No obstante como Copaxone

tiene teóricamente el potencial de afectar la distribución de sustancias ligadas a proteínas, se recomienda monitorear el uso concomitante de otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: La dosificación recomendada en adultos es de 40 mg/mL de Copaxone (una jeringa prellenada) administrada por vía subcutánea tres veces a la semana. En la actualidad no se conoce por cuanto tiempo debe ser tratado el paciente. La decisión en cuanto a la duración del tratamiento se hace con base en la evaluación del paciente individual.

Niños y adolescentes: no se cuenta con estudios clínicos o farmacocinéticos para Copaxone. Sin embargo, algunos datos publicados limitados sugieren un perfil seguro en adolescentes para el grupo de edad entre los 12 a 18 años. No hay suficiente información sobre el uso de Copaxone en menores de 12 años. Hay cantidad limitada de datos del uso de Copaxone durante el embarazo, los estudios animales son insuficientes con respecto a los efectos en embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto y desarrollo postnatal.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración y forma farmacéutica
- Inserto

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

Composición: Cada 1 mL de solución para inyección contiene 40 mg de acetato de glatiramer equivalente a 36 mg de glatiramer base

Forma farmacéutica: Solución

Presentaciones: Caja con 12 jeringas prellenadas, con 1ml de solución cada una

Indicaciones: Reducción de la frecuencia de recaída en pacientes ambulatorios con esclerosis múltiple remitente recurrente, caracterizado por lo menos por una recaída clínica en los dos años previos. Tratamiento de pacientes que presentan síndrome clínico aislado (CIS o SCA) y lesiones en la resonancia magnética altamente sugestivas de esclerosis múltiple, que se considera presentan alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD), luego de descartar otras entidades que puedan explicar la sintomatología.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes, embarazo, lactancia, menores de 18 años. No hay evidencia de la utilidad del producto en pacientes con enfermedad primaria o secundaria progresiva. Pacientes con insuficiencia renal.

Precauciones y Advertencias: No debe ser aplicado por intravenosa o intramuscular

Reacciones adversas: La seguridad clínica de Copaxone 40 mg administrado tres veces por semana se basa en un estudio clínico con doble cegamiento, controlado con placebo, en pacientes con esclerosis múltiple en recaídas y recurrencias con un total de 943 pacientes tratados con Copaxone 40 mg tres veces a la semana y 461 pacientes tratados con placebo durante 12 meses.

Se observaron reacciones en el sitio de la inyección y reacciones inmediatas post-inyección IPIR con una menor frecuencia al comparar vs. el grupo de Copaxone 20 mg.

Las reacciones en el sitio de la inyección fueron reportadas hasta en un 36% de los pacientes bajo Copaxone 40 mg, en comparación con 5% de placebo. Las IPIR fueron reportadas por 8% de los pacientes con Copaxone 40 mg, en comparación con 2% de placebo.

Las reacciones anafilácticas fueron vistas raramente, fueron reportadas por 0.3% de los pacientes con Copaxone 40 mg/mL siendo poco frecuentes (mayor o igual a 1/1.000 a menor a 1/100).

No hubo informes de necrosis en el sitio de la aplicación.

Eritema en la piel y dolor en las extremidades fueron informadas por 2.1% de los pacientes que recibieron Copaxone 40 mg/mL (Comunes mayor o igual a 1/100 a menor 1/10).

La lesión hepática inducida por medicamentos y hepatitis tóxica fueron vistas raramente en los pacientes con esclerosis múltiple; hubo informe de ésta en 2% de los pacientes con Copaxone 40 mg/ml (Común: Mayor igual a 1/100 a menor 1/10 Sobredosis: hay 13 reportes de sobredosis con Copaxone)

Interacciones: Las interacciones entre Copaxone y otros productos medicinales no han sido formalmente evaluadas. No hay datos sobre interacción con interferón beta. O curre un aumento de la incidencia de reacción en el sitio de la inyección en pacientes recibiendo concomitantemente corticoides. Evidencia *in vitro* sugiere que el acetato de glatiramer en la sangre está altamente unido a las proteínas plasmáticas pero no es desplazado y no desplaza a fenitoína o carbamazepina. No obstante como Copaxone tiene teóricamente el potencial de afectar la distribución de sustancias ligadas a proteínas, se recomienda monitorear el uso concomitante de otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: La dosificación recomendada en adultos es de 40 mg/mL de Copaxone (una jeringa prellenada) administrada por vía subcutánea tres veces a la semana. En la actualidad no se conoce por cuanto tiempo debe ser tratado el paciente. La decisión en cuanto a la duración del tratamiento se hace con base en la evaluación del paciente individual.

Niños y adolescentes: no se cuenta con estudios clínicos o farmacocinéticos para Copaxone. Sin embargo, algunos datos publicados limitados sugieren un perfil seguro en adolescentes para el grupo de edad entre los 12 a 18 años. No hay suficiente información sobre el uso de Copaxone en menores de 12 años. Hay cantidad limitada de datos del uso de Copaxone durante el embarazo, los estudios animales son insuficientes con respecto a los efectos en embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto y desarrollo postnatal.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Uso Institucional

Norma Farmacológica: 19.18.00.N100

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto en español para su evaluación.

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

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. CEBION® 100 mg MINIS

Expediente : 19943420
Radicado : 2014120846
Fecha : 2014/09/22
Interesado : Merck S.A

Composición: Cada tableta masticable contiene ácido ascórbico 52 mg + ascorbato de sodio 58 mg equivalentes a vitamina C 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Suplemento de vitamina C.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución a pacientes con oxaluria.

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

- Condición de venta: Venta libre
- Posología: Niños de 2-10 años: Masticar entre 1 y 3 tabletas al día

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:

- Condición de venta: Venta libre
- Posología: Niños de 2-10 años: Masticar entre 1 y 3 tabletas al día

3.1.9.2. SANDIMMUN NEORAL® MICROEMULSIÓN SANDIMMUN NEORAL® CÁPSULA BLANDA MICROEMULSIÓN CON 100 mg

Acta No. 27 de 2014

Página 309 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**SANDIMMUN NEORAL® CÁPSULAS BLANDA CON MICROEMULSIÓN
25 mg**
**SANDIMMUN NEORAL® CÁPSULA BLANDA CON MICROEMULSIÓN X
50 mg**

Expediente : 22899/33037/33038/51612
Radicado : 2014122853/2014122856/2014122858/2014122860
Fecha : 2014/09/24
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada 100 mL de emulsión contiene ciclosporina 10 g
Cada cápsula blanda con microemulsión contiene ciclosporina 100 mg
Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 25 mg
Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 50 mg

Forma farmacéutica: Emulsión oral, cápsula blanda

Indicaciones: Inmunosupresor en el trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado, corazón, trasplante combinado de corazón pulmón, pulmón, páncreas); trasplante de medula ósea; uveítis endógena; síndrome nefrótico; artritis reumatoide activa grave; psoriasis grave, dermatitis atópica grave.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la ciclosporina, embarazo y lactancia. Uso exclusivo por dermatólogos, debido a las restricciones que ameritan su manejo, su promoción solo debe ser al especialista.

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:

- Armonización del texto de las indicaciones
- Inclusión en advertencias y precauciones
- Inclusión en posología y administración
- Inserto version 2014-PSB/GLC-689-s de 5 de agosto de 2014
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-689-s de 5 de agosto de 2014

Acta No. 27 de 2014

Página 310 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Armonización del texto de las indicaciones:

Trasplantes:

Trasplante de órgano sólido:

Prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón combinado, pulmón o páncreas.

Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores.

Trasplante de médula ósea:

Prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea.

Prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Otras indicaciones distintas del trasplante:

Uveítis endógena:

Tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables.

Tratamiento de la uveítis de Behçet con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina.

Síndrome nefrótico:

Síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa.

Sandimmun Neoral puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos.

Artritis reumatoide:

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

Psoriasis:

Tratamiento de la psoriasis grave cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.

Dermatitis atópica:

Sandimmun Neoral está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico.

-Se incluye en advertencias y precauciones:

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones.

- Nueva posología:

Las dosis diarias de las formulaciones orales de Sandimmun siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos, las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes.

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas.

Población general:

- Trasplantes:

Trasplante de órgano sólido:

El tratamiento con Sandimmun debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las

concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas. Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea:

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante. Si se emplea Sandimmun para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con Sandimmun, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de Sandimmun para tratar la EICH crónica leve.

Otras indicaciones distintas del trasplante:

Al emplear Sandimmun para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis.
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

Uveítis endógena:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

Síndrome nefrótico:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en dos tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es de:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal (pacientes con un grado aceptable de disfunción renal, es decir, creatinina sérica máxima de 200 $\mu\text{mol/l}$ en adultos y 140 $\mu\text{mol/l}$ en niños), la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun no da resultados satisfactorios, se recomienda asociarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun.

La dosis de Sandimmun debe ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (básicamente creatinina sérica), pero en ningún caso debe sobrepasar 5 mg/kg al día en adultos y 6 mg/kg en niños.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

Artritis reumatoide:

Durante las *6 primeras semanas de tratamiento*, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun puede asociarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroides. También puede asociarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la

monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun en dos tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

Psoriasis:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la *inducción de la remisión*, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de un mes, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas.

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

Dermatitis atópica:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy graves, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

- Poblaciones especiales

Disfunción renal:

Todas las indicaciones:

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética. No obstante, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una estricta vigilancia de la función renal

Indicaciones distintas del trasplante:

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina. En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Disfunción hepática:

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su semivida terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas graves. En los pacientes con disfunción hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados.

Población pediátrica:

En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico.

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años):

Aunque es limitada la experiencia con Sandimmun en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones $\geq 50\%$ de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina:

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de toxicidad:

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de la misma. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas. Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal

progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento. Algunos cánceres pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada categoría de trastornos, se clasifican por orden de frecuencia y gravedad decreciente, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Leucocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómito, molestias abdominales, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, exantema
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Disfunción renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raros	Trastornos menstruales
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Fiebre, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida):

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso
Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares
Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Hipertricosis
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo
Miopatía, espasmo muscular, mialgia, adinamia, dolor de extremidades inferiores
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Cansancio, aumento de peso

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesiones hepáticas, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los

Acta No. 27 de 2014

Página 320 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales.

Nefrotoxicidad aguda y crónica:

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Dolor de extremidades inferiores:

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

Nuevas Interacciones:

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante:

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas

Interacciones que deben tenerse en cuenta:

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de éste último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino

Debe tenerse precaución al asociar la ciclosporina con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica

Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta:

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- *Pacientes trasplantados:* determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- *Indicaciones distintas del trasplante:* es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de San Juan), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina, bosentán.

Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina:

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p.ej. eritromicina, azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis

altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes:

Interacciones con alimentos y bebidas:

Se ha informado que la ingesta simultánea de una comida con un alto contenido de grasas o de zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad:

Durante la coadministración de un *medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica*, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroides (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H2 de histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina), metotrexato

Debe evitarse la coadministración con el tacrolímús debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroides con un efecto de primer paso limitado (p.ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los *antiinflamatorios no esteroides* con un importante metabolismo de primer paso (p.ej. diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fíbrico (p.ej. bezafibrato,

fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacciones que provocan un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival:

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del *nifedipino* en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina.

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos:

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (proteína transportadora de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de las mismas. La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán y dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una grave toxicidad digitalica en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales graves, tales como insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis.

Si se utilizan *digoxina*, *colquicina* o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la

detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everolimus o el sirolimús asociados con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everolimus y el sirolimús sólo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everolimus y sirolimús.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina.

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la C_{max} (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina.

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la P-gp.

Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p.ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

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

- Armonización del texto de las indicaciones

Acta No. 27 de 2014

Página 325 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inclusión en advertencias y precauciones
- Inclusión en posología y administración
- Inserto version 2014-PSB/GLC-689-s de 5 de agosto de 2014
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-689-s de 5 de agosto de 2014

-Armonización del texto de las indicaciones:

Trasplantes:

Trasplante de órgano sólido:

Prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón combinado, pulmón o páncreas.

Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores.

Trasplante de médula ósea:

Prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea.

Prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Otras indicaciones distintas del trasplante:

Uveítis endógena:

Tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables.

Tratamiento de la uveítis de Behçet con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina.

Síndrome nefrótico:

Síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa.

Sandimmun Neoral puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos.

Artritis reumatoide:

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

Psoriasis:

Tratamiento de la psoriasis grave cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.

Dermatitis atópica:

Sandimmun Neoral está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico.

- Nuevas Precauciones y Advertencias:

Todas las indicaciones

Supervisión médica

Sólo deben recetar Sandimmun médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y que estén en condiciones de ofrecer un seguimiento adecuado, incluidas exploraciones físicas completas regulares, mediciones de la tensión arterial y control de los parámetros de laboratorio de seguridad. Los pacientes trasplantados que reciben el medicamento deben ser atendidos en instalaciones equipadas con recursos médicos y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir información completa que permita efectuar el seguimiento del paciente.

Aceite de ricino polietoxilado contenido en la formulación intravenosa y reacciones anafilactoides

El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado que puede provocar reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. Tales reacciones pueden consistir en rubefacción de la cara y la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardiogénico con síndrome de dificultad respiratoria, disnea, sibilancias, variaciones de la tensión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requieren precauciones especiales en pacientes que han recibido anteriormente, por inyección o infusión intravenosas, preparaciones con aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, productos que contienen Cremophor® EL) y en pacientes con predisposición alérgica. Así, los pacientes tratados con el concentrado Sandimmun para solución de infusión deben permanecer en observación continua por lo menos durante los 30 minutos siguientes al inicio de la infusión y luego regularmente. En caso de anafilaxia, la infusión debe interrumpirse. Siempre deben estar accesibles junto a la cama una solución acuosa de adrenalina al 1:1000 y una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (bloqueador H₁ + H₂), antes del concentrado Sandimmun para solución de infusión, ha permitido evitar reacciones anafilactoides.

Linfomas y otras neoplasias

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, en particular de la piel. Este aumento del riesgo parece relacionarse con el grado y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de determinados fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con varios inmunodepresores (incluida la ciclosporina) ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales.

En vista del riesgo potencial de cáncer de la piel, se debe advertir a los pacientes tratados con Sandimmun que eviten la exposición excesiva a la luz ultravioleta.

Infecciones

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de un amplio espectro de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas, a menudo causadas por patógenos oportunistas. En pacientes tratados con la ciclosporina se ha observado la activación de infecciones latentes por poliomavirus que pueden conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatías asociadas con el virus BK (NVBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas afecciones se asocian frecuentemente con un elevado grado de inmunodepresión y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales. Deben aplicarse estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces, especialmente en los pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor crónico con varios medicamentos.

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Durante las primeras semanas del tratamiento con Sandimmun pueden presentarse frecuentemente elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos trastornos funcionales dependen de la dosis, son reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo pueden desarrollarse trastornos renales estructurales en algunos pacientes (p.ej., hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico. Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función renal ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis.

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

Sandimmun también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas, en función de la dosis. Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesiones hepáticas, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se han notificado desenlaces mortales. Se requiere una estricta vigilancia de los parámetros de la función hepática ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis.

Población geriátrica

En los pacientes de edad avanzada, la función renal debe ser objeto de una vigilancia particularmente cuidadosa.

Supervisión de las concentraciones de ciclosporina en pacientes trasplantados

En los *pacientes trasplantados* tratados con Sandimmun, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante.

El método preferido para medir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina consiste en utilizar un anticuerpo monoclonal específico (determinación del fármaco original), o bien, un método de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) que también permite determinar las concentraciones del compuesto original. Si se utiliza plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación normalizado (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante de hígado debe usarse o bien el anticuerpo monoclonal específico o bien mediciones en paralelo con el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal inespecífico para garantizar la administración de una dosis que produzca una inmunodepresión adecuada.

Cabe recordar que la concentración de ciclosporina en la sangre, el plasma o el suero no es más que uno de los numerosos factores que influyen en el estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados sólo representan una guía para ajustar la dosis tomando en cuenta los demás parámetros clínicos y de laboratorio.

Hipertensión

El tratamiento con Sandimmun requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado, de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo el isradipino.

Aumento de los lípidos en sangre

Como Sandimmun ha provocado en raras ocasiones una elevación leve y reversible de las concentraciones sanguíneas de lípidos, es aconsejable efectuar determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. Si se detecta un aumento de los lípidos, debe considerarse una dieta con un bajo contenido de grasas y, si es adecuado, reducir la dosis.

Hiperpotasemia

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal. También se requiere precaución al coadministrar la ciclosporina con medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio. En tales casos se recomienda controlar las concentraciones de potasio.

Hipomagnesemia

La ciclosporina favorece la eliminación de magnesio, lo que puede conducir a hipomagnesemia sintomática, especialmente durante el periodo peritrasplante. Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho periodo, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se considera necesario, administrar suplementos de magnesio.

Hiperuricemia

Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia.

Acta No. 27 de 2014

Página 331 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Interacciones

Debe tenerse precaución al coadministrar el lercanidipino y la ciclosporina.

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones.

Excipientes especiales: etanol

El contenido de etanol debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Sandimmun a niños.

Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante

No deben recibir ciclosporina los pacientes con disfunción renal (excepto aquellos con síndrome nefrótico y un grado aceptable de disfunción renal), hipertensión descompensada, infecciones no controladas o cualquier tipo de cáncer.

Precauciones adicionales en la uveítis endógena

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio.

Sandimmun debe administrarse con precaución en pacientes con el síndrome de Behçet, en cuyo caso debe vigilarse cuidadosamente el estado neurológico.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con uveítis endógena.

Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional. Los pacientes con disfunción renal deben recibir inicialmente 2,5 mg/kg al día y ser objeto de una vigilancia muy estricta.

En algunos pacientes puede ser difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun debido a los trastornos renales relacionados con el síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se han observado trastornos renales estructurales asociados con Sandimmun sin elevaciones de la creatininemia. Por lo tanto, debe considerarse la biopsia renal en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos corticodependiente que han recibido Sandimmun durante más de un año.

Se han notificado ocasionalmente casos de cáncer (entre otros, linfoma de Hodgkin) en pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunodepresores (incluida la ciclosporina).

Precauciones adicionales en la artritis reumatoide

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada mes. Al cabo de 6 meses de tratamiento, la creatinina sérica debe medirse cada 4 a 8 semanas en función de la estabilidad de la enfermedad, los medicamentos coadministrados y las enfermedades concomitantes. Se requieren controles más frecuentes si se incrementa la dosis de Sandimmun, si se inicia un tratamiento concomitante con un antiinflamatorio no esteroide o si se aumenta la dosis del mismo.

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse la dosis de Sandimmun. Si el aumento sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción de al menos un 50% de la dosis. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También podría ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión ésta no puede controlarse con un antihipertensivo adecuado.

Con todos los tratamientos inmunodepresores crónicos (incluida la ciclosporina), conviene tener en mente el aumento del riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Se tendrá especial precaución en caso de asociación de Sandimmun con el metotrexato.

Precauciones adicionales en la psoriasis

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción de al menos un 50% de la dosis. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y ésta no puede controlarse con un tratamiento adecuado.

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de psoriasis incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con psoriasis.

Se ha informado del desarrollo de neoplasias (en particular, de la piel) en pacientes psoriásicos tratados con Sandimmun, al igual que con el tratamiento convencional. Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun deben tomarse biopsias de las lesiones cutáneas que no sean características de la psoriasis y que se sospeche que sean malignas o premalignas. Los pacientes con lesiones cutáneas malignas o premalignas no deben recibir Sandimmun sino hasta después de haber recibido un tratamiento adecuado para tales lesiones y únicamente si no existe ninguna otra opción terapéutica.

Algunos pacientes tratados con Sandimmun han presentado trastornos linfoproliferativos que han respondido a la retirada rápida del medicamento.

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

Precauciones adicionales en la dermatitis atópica

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes.

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción de al menos un 50% de la dosis. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y ésta no puede controlarse con un tratamiento adecuado.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con dermatitis atópica.

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Las agudizaciones de la dermatitis atópica se acompañan frecuentemente de linfadenopatía benigna que desaparece sistemáticamente de forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía detectada durante el tratamiento con la ciclosporina debe ser objeto de una vigilancia regular. Si la linfadenopatía persiste a pesar de haber mejorado la actividad de la enfermedad, debe efectuarse una biopsia como medida de precaución para descartar la presencia de un linfoma.

Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun hay que esperar que desaparezcan las infecciones activas de herpes simple; sin embargo, éstas no constituyen por sí solas un motivo para interrumpir el medicamento si aparecen durante el tratamiento, a menos que la infección sea grave.

Las infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta al tratamiento con Sandimmun, pero deben controlarse con antibacterianos adecuados. Debe evitarse la eritromicina oral porque se sabe que puede elevar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina; si no existe alternativa, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, la función renal y los efectos secundarios de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir radiación ultravioleta ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

- Nueva posología:

Las dosis diarias de las formulaciones orales de Sandimmun siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos, las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes.

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar

si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas.

Población general:

- Trasplantes:

Trasplante de órgano sólido:

El tratamiento con Sandimmun debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea:

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con Sandimmun, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de Sandimmun para tratar la EICH crónica leve.

Otras indicaciones distintas del trasplante:

Al emplear Sandimmun para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis.
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.

- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

Uveítis endógena:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

Síndrome nefrótico:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en dos tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es de:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal (pacientes con un grado aceptable de disfunción renal, es decir, creatinina sérica máxima de 200 $\mu\text{mol/l}$ en adultos y 140 $\mu\text{mol/l}$ en niños), la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun no da resultados satisfactorios, se recomienda asociarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun.

La dosis de Sandimmun debe ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (básicamente creatinina sérica), pero en ningún caso debe sobrepasar 5 mg/kg al día en adultos y 6 mg/kg en niños.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

Artritis reumatoide:

Durante las *6 primeras semanas de tratamiento*, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun puede asociarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroides. También puede asociarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun en dos tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

Psoriasis:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la *inducción de la remisión*, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de un mes, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas.

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

Dermatitis atópica:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy graves, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

- Poblaciones especiales

Disfunción renal:

Todas las indicaciones:

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética. No obstante, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una estricta vigilancia de la función renal

Indicaciones distintas del trasplante:

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina. En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Disfunción hepática:

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su semivida terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas graves. En los pacientes con disfunción hepática grave

puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados.

Población pediátrica:

En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico.

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años):

Aunque es limitada la experiencia con Sandimmun en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones $\geq 50\%$ de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina:

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

- Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de toxicidad:

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de la misma. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa.

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas. Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento. Algunos cánceres pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada categoría de trastornos, se clasifican por orden de frecuencia y gravedad decreciente, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Acta No. 27 de 2014

Página 343 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Frecuentes	Leucocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómito, molestias abdominales, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, exantema
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Disfunción renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raros	Trastornos menstruales
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Fiebre, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida):

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso

Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis aguda

Trastornos hepatobiliares

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hipertricosis

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Miopatía, espasmo muscular, mialgia, adinamia, dolor de extremidades inferiores

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Ginecomastia

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Cansancio, aumento de peso

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesiones hepáticas, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales.

Nefrotoxicidad aguda y crónica:

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Dolor de extremidades inferiores:

Acta No. 27 de 2014

Página 345 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

- Nuevas Interacciones:

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante:

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas

Interacciones que deben tenerse en cuenta:

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de éste último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino

Debe tenerse precaución al asociar la ciclosporina con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica

Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta:

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- **Pacientes trasplantados:** determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- **Indicaciones distintas del trasplante:** es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de San Juan), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina, bosentán.

Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina:

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p.ej. eritromicina, azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes:

Interacciones con alimentos y bebidas:

Se ha informado que la ingesta simultánea de una comida con un alto contenido de grasas o de zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad:

Durante la coadministración de un *medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica*, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroides (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H2 de histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina), metotrexato

Debe evitarse la coadministración con el tacrolímús debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroides con un efecto de primer paso limitado (p.ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los *antiinflamatorios no esteroides* con un importante metabolismo de primer paso (p.ej. diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fibríco (p.ej. bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacciones que provocan un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival:

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del *nifedipino* en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina.

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos:

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (proteína transportadora de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de las mismas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán y dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una grave toxicidad digitalica en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales graves, tales como insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis.

Si se utilizan *digoxina*, *colquicina* o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everolimus o el sirolimús asociados con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everolimus y el sirolimús sólo tuvieron una influencia mínima en

la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everolimus y sirolimús.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina.

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la C_{max} (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina.

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la P-gp. Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p.ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

3.1.9.3. COUMADIN TABLETAS 5 mg COUMADIN TABLETAS 2.5 mg

Expediente : 41629/45384
Radicado : 2014130469/2014130468
Fecha : 2014/10/09
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Bristol- Myers Squibb Holdings Pharma LTD.

Composición:

Acta No. 27 de 2014

Página 350 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada tableta contiene warfarina sódica cristalina 5 mg
Cada tableta contiene warfarina sódica cristalina 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Desórdenes hemorrágicos, úlcera péptica, heridas severas incluyendo las producidas por cirugías, endocarditis bacteriana, insuficiencia hepática o renal severas o hipertensión, embarazo, lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K, en pacientes con hipertiroidismo y cuando se administran otros medicamentos que afecten la coagulación

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión USPI del Octubre 2011

Nuevas Indicaciones:

Coumadin está indicado como un anticoagulante para:

- La profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa y su extensión, la embolia pulmonar (EP).
- La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular (FA) y/o el reemplazo de válvulas cardíacas.
- La reducción del riesgo de muerte, recurrencia del infarto de miocardio (IM) y eventos tromboembólicos, tales como accidente cerebrovascular o embolia sistémica tras un infarto de miocardio.

- Limitaciones de uso:

Coumadin no tiene efecto directo sobre un trombo establecido, ni revierte el daño tisular isquémico. Sin embargo, una vez que se ha producido un trombo, los objetivos del tratamiento anticoagulante son prevenir una mayor extensión del coágulo formado y prevenir las complicaciones tromboembólicas secundarias que pueden causar secuelas serias y posiblemente fatales.

Acta No. 27 de 2014

Página 351 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nueva Dosificación:

- Dosificación individualizada:

La dosificación y la administración de Coumadin deben ser individualizadas para cada paciente de acuerdo con la respuesta del INR del paciente al fármaco. La dosis se debe ajustar sobre la base del INR del paciente y la afección tratada. Consultar los últimos lineamientos de práctica clínica basados en evidencia del Colegio Estadounidense de Cardiólogos (ACCP) para ayudar en la determinación de la duración y la intensidad de la anticoagulación con Coumadin.

- Rangos y duraciones recomendadas del INR para indicaciones individuales

Un INR de más de 4,0 no parece proporcionar un beneficio terapéutico adicional en la mayoría de los pacientes y se asocia con un mayor riesgo de hemorragia.

Tromboembolia venosa (incluidas trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP])

Ajustar la dosis de warfarina para mantener un INR de 2,5 (rango del INR: 2,0-3,0) para todas las duraciones del tratamiento. La duración del tratamiento se basa en la indicación, de la siguiente manera:

- Para los pacientes con un episodio de TVP o EP resultante de un factor de riesgo transitorio (reversible), se recomienda el tratamiento con warfarina durante 3 meses.
- Para los pacientes con un episodio de TVP o EP no provocado, se recomienda el tratamiento con warfarina durante al menos 3 meses. Luego de 3 meses de terapia, evaluar la relación riesgo-beneficio del tratamiento a largo plazo para el paciente individual.
- Para los pacientes con dos episodios de TVP o EP no provocados, se recomienda el tratamiento a largo plazo con warfarina. Para los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante a largo plazo, se debe volver a evaluar periódicamente la relación riesgo-beneficio de continuar con dicho tratamiento en el paciente individual.

Fibrilación auricular (FA)

En pacientes con FA no valvular, anticoagular con warfarina hasta lograr un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0).

- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA no valvular persistente o paroxística y con un alto riesgo de accidente

cerebrovascular isquémico (es decir, aquellos casos que presentan cualquiera de las siguientes características: ataque isquémico previo, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, o 2 de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 75 años, función sistólica del ventrículo izquierdo moderada o gravemente deteriorada, y/o insuficiencia cardíaca, antecedentes de hipertensión, o diabetes mellitus).

- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA no valvular persistente o paroxística y con un riesgo intermedio de accidente cerebrovascular isquémico (es decir, aquellos casos que presentan 1 de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 75 años, función sistólica del ventrículo izquierdo moderada o gravemente deteriorada, y/o insuficiencia cardíaca, antecedentes de hipertensión, o diabetes mellitus).

- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA y estenosis mitral.

- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA y válvulas cardíacas protésicas; se puede aumentar el INR y agregar aspirina según el tipo de válvula y su posición, y según los factores del paciente.

Válvulas cardíacas mecánicas y bioprotésicas

- Para los pacientes con una válvula mecánica bileaflet o una válvula de disco pivotante Medtronic Hall (Minneapolis, MN) en posición aórtica que se encuentran en ritmo sinusal y no presentan agrandamiento de la aurícula izquierda, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0).

- Para los pacientes con válvulas de disco pivotante y válvulas mecánicas bileaflet en posición mitral, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 3,0 (rango: 2,5-3,5).

- Para los pacientes con válvulas de bola o jaula, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 3,0 (rango: 2,5-3,5).

- Para los pacientes con válvulas bioprotésicas en posición mitral, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0) durante los primeros 3 meses luego de la colocación de la válvula. Si existen factores de riesgo adicionales de tromboembolia (FA, tromboembolia previa, disfunción ventricular izquierda), se recomienda un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0).

Post-infarto de miocardio

Acta No. 27 de 2014

Página 353 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Para los pacientes de alto riesgo con IM (por ejemplo, pacientes con un importante IM anterior, pacientes con insuficiencia cardíaca significativa, pacientes con trombos intracardíacos visibles en la ecocardiografía transtorácica, pacientes con FA y pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos), se recomienda una terapia combinada de moderada intensidad (INR 2,0-3,0) con warfarina más una dosis baja de aspirina (≤ 100 mg/día) durante al menos 3 meses luego del IM.

Embolia sistémica recurrente y otras indicaciones

El tratamiento anticoagulante oral con warfarina no ha sido evaluado a fondo en ensayos clínicos en pacientes con enfermedad valvular asociada con fibrilación auricular, pacientes con estenosis mitral y pacientes con embolia sistémica recurrente de etiología desconocida. Sin embargo, se puede usar un régimen de dosis moderada (INR 2,0-3,0) para estos pacientes.

- Dosificación inicial y de mantenimiento

La dosis inicial adecuada de Coumadin varía ampliamente para los distintos pacientes. No se conocen todos los factores que causan la variabilidad de la dosis de warfarina, y la dosis inicial se ve influenciada por:

- Factores clínicos, entre los que se incluyen la edad, la raza, el peso corporal, el sexo, las medicaciones concomitantes y las comorbilidades.
- Factores genéticos (genotipos CYP2C9 y VKORC1).

Seleccionar la dosis inicial según la dosis de mantenimiento esperada, y tener en cuenta los factores que se acaban de mencionar. Se puede modificar esta dosis teniendo en cuenta los factores clínicos de cada paciente en particular. Considerar dosis iniciales y de mantenimiento más bajas para pacientes debilitados y/o de edad avanzada y en pacientes asiáticos. No se recomienda el uso de dosis de carga como rutina, ya que esta práctica puede aumentar la incidencia de complicaciones hemorrágicas y de otro tipo, y no ofrece una protección más rápida contra la formación de coágulos.

Individualizar la duración del tratamiento para cada paciente. En general, la terapia anticoagulante se debe continuar hasta que haya pasado el riesgo de trombosis y embolia.

Recomendaciones de dosis sin considerar el genotipo

Acta No. 27 de 2014

Página 354 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Si no se conoce el genotipo de CYP2C9 y VKORC1 del paciente, la dosis inicial de Coumadin generalmente es de 2 a 5 mg una vez por día. Determinar las necesidades posológicas de cada paciente a través de un estrecho monitoreo de la respuesta del INR y considerando la indicación que se está tratando. La dosis de mantenimiento habitual es de 2 a 10 mg una vez por día.

Recomendaciones de dosis considerando el genotipo

La Tabla 1 muestra tres rangos de dosis de mantenimiento de Coumadin previstas, observados en subgrupos de pacientes con diferentes combinaciones de variantes génicas de CYP2C9 y VKORC1. Si se conoce el genotipo de CYP2C9 y/o VKORC1 del paciente, considerar estos rangos al elegir la dosis inicial. Los pacientes con CYP2C9 *1/*3, *2/*2, *2/*3 y *3/*3 pueden requerir un tiempo más prolongado (>2 a 4 semanas) hasta alcanzar el efecto de INR máximo para un régimen posológico dado en comparación con los pacientes sin estas variantes de CYP.

Tabla 1: Tres rangos de dosis de mantenimiento diarias de COUMADIN previstas sobre la base de los genotipos de CYP2C9 y VKORC1 [†]						
VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg

[†]Los rangos se derivan de múltiples estudios clínicos publicados. En la tabla se utiliza la variante VKORC1 -1639G>A (rs9923231). Otras variantes VKORC1 coheredadas pueden ser determinantes importantes respecto de la dosis de warfarina.

- Monitoreo hasta alcanzar la anticoagulación óptima

Coumadin un medicamento de rango (índice) terapéutico estrecho, y su acción puede verse afectada por factores tales como otros medicamentos y la vitamina K en la dieta. Por lo tanto, la anticoagulación debe ser cuidadosamente monitoreada durante el tratamiento con Coumadin. Determinar el INR diariamente luego de administrar la dosis inicial hasta que los resultados del INR se estabilicen en el rango terapéutico. Luego de la estabilización, mantener la dosis dentro del rango terapéutico realizando controles periódicos del INR. La frecuencia de las determinaciones del INR se debe basar en el estado clínico, pero los intervalos generalmente aceptables para las determinaciones del INR son de 1 a 4 semanas. Realizar pruebas del INR adicionales cuando se reemplazan otros productos de warfarina por Coumadin, y siempre que se inicien, se

discontinúen o se tomen irregularmente otros medicamentos. La heparina, un fármaco concomitante común, aumenta el INR.

Las determinaciones de la coagulación de la sangre entera y los tiempos de sangría no son medidas efectivas para monitorear el tratamiento con Coumadin.

- Pérdida de una dosis

El efecto anticoagulante de Coumadin persiste durante más de 24 horas. Si el paciente olvida tomar una dosis de Coumadin en el momento del día programado, la dosis debe ser tomada tan pronto como sea posible el mismo día. El paciente no debe recuperar la dosis perdida duplicando la dosis al día siguiente.

- Tratamiento durante procedimientos odontológicos y quirúrgicos

Algunos procedimientos odontológicos o quirúrgicos pueden requerir la interrupción o el cambio de la dosis de Coumadin. Se deben considerar los beneficios y riesgos de suspender el tratamiento con Coumadin incluso durante un período corto de tiempo. Determinar el INR inmediatamente antes del procedimiento odontológico o quirúrgico. En los pacientes que se sometan a procedimientos mínimamente invasivos y que deban recibir tratamiento anticoagulante antes, durante o inmediatamente después de dichos procedimientos, el ajuste de la dosis de Coumadin para mantener el INR en el extremo inferior del rango terapéutico puede permitir la continuación segura de la anticoagulación.

- Conversión a partir del tratamiento con otros anticoagulantes

Heparina:

Como el efecto anticoagulante total de Coumadin no se alcanza sino luego de transcurridos varios días, se prefiere la heparina para una anticoagulación inicial rápida. Durante el tratamiento inicial con Coumadin, la interferencia con la anticoagulación con heparina es de mínima significación clínica. El cambio a Coumadin puede comenzar concomitantemente con el tratamiento con heparina o puede ser retardado durante 3 a 6 días. Para asegurar una anticoagulación terapéutica, se aconseja seguir con el tratamiento de dosis completa de heparina y administrar al mismo tiempo tratamiento con Coumadin durante 4 a 5 días, hasta que Coumadin haya producido la respuesta terapéutica deseada de acuerdo con el INR, tras lo cual puede suspenderse la heparina.

Como la heparina puede afectar el INR, a los pacientes que reciben tanto heparina como Coumadin se les deben efectuar determinaciones del INR al menos:

- 5 horas después de la última dosis en bolo IV de heparina, o
- 4 horas después de terminar la infusión IV continua de heparina, o
- 24 horas después de la última inyección subcutánea de heparina.

Coumadin puede aumentar la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), incluso en ausencia de heparina. Una elevación grave (>50 segundos) en el aPTT con un INR dentro del rango deseado ha sido identificada como indicación de un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria.

Otros anticoagulantes

Consultar el prospecto de los otros anticoagulantes para obtener instrucciones sobre la conversión a Coumadin.

Nuevas Contraindicaciones:

- Embarazo

Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas
- Tendencias hemorrágicas asociadas con:

Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio

Hemorragia del sistema nervioso central

Aneurismas cerebrales, disección de aorta

Pericarditis y derrames pericárdicos
Endocarditis bacteriana

- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Hemorragia

Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

- Necrosis tisular:

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con Coumadin. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol:

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- Trombocitopenia inducida por heparina

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

- Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios

de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

- Mujeres en edad fértil

La exposición a Coumadin durante el embarazo puede causar pérdida del embarazo, defectos de nacimiento o muerte fetal. Analizar la posibilidad de un embarazo con las mujeres en edad fértil que estén bajo tratamiento con Coumadin.

- Otros cuadros clínicos con mayores riesgos

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
- Uso de un catéter permanente
- Hipertensión severa a moderada
- Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.
- Cirugía ocular: En la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal

como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.

- Policitemia vera
- Vasculitis
- Diabetes mellitus
- Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K y en pacientes con hipertiroidismo.

- Factores endógenos que afectan el INR

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.”

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Indicaciones: Coumadin está indicado como un anticoagulante para:

- La profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa y su extensión, la embolia pulmonar (EP).
- La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular (FA) y/o el reemplazo de válvulas cardíacas.

La Sala considera que el interesado debe justificar la indicación: “La reducción del riesgo de muerte, recurrencia del infarto de miocardio (IM) y eventos tromboembólicos, tales como accidente cerebrovascular o embolia sistémica tras un infarto de miocardio.”

Nueva Dosificación:

- Dosificación individualizada:

La dosificación y la administración de Coumadin deben ser individualizadas para cada paciente de acuerdo con la respuesta del INR del paciente al fármaco. La dosis se debe ajustar sobre la base del INR del paciente y la afección tratada. Consultar los últimos lineamientos de práctica clínica basados en evidencia del Colegio Estadounidense de Cardiólogos (ACCP) para ayudar en la determinación de la duración y la intensidad de la anticoagulación con Coumadin.

- Rangos y duraciones recomendadas del INR para indicaciones individuales
Un INR de más de 4,0 no parece proporcionar un beneficio terapéutico adicional en la mayoría de los pacientes y se asocia con un mayor riesgo de hemorragia. Tromboembolia venosa (incluidas trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP])

Ajustar la dosis de warfarina para mantener un INR de 2,5 (rango del INR: 2,0-3,0) para todas las duraciones del tratamiento. La duración del tratamiento se basa en la indicación, de la siguiente manera:

- Para los pacientes con un episodio de TVP o EP resultante de un factor de riesgo transitorio (reversible), se recomienda el tratamiento con warfarina durante 3 meses.

- Para los pacientes con un episodio de TVP o EP no provocado, se recomienda el tratamiento con warfarina durante al menos 3 meses. Luego de 3 meses de terapia, evaluar la relación riesgo-beneficio del tratamiento a largo plazo para el paciente individual.

- Para los pacientes con dos episodios de TVP o EP no provocados, se recomienda el tratamiento a largo plazo con warfarina. Para los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante a largo plazo, se debe volver a evaluar periódicamente la relación riesgo-beneficio de continuar con dicho tratamiento en el paciente individual.

Fibrilación auricular (FA)

En pacientes con FA no valvular, anticoagular con warfarina hasta lograr un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0).

- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA no valvular persistente o paroxística y con un alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (es decir, aquellos casos que presentan cualquiera de las siguientes características: ataque isquémico previo, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, o 2 de los siguientes factores de riesgo: edad

mayor a 75 años, función sistólica del ventrículo izquierdo moderada o gravemente deteriorada, y/o insuficiencia cardíaca, antecedentes de hipertensión, o diabetes mellitus).

- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA no valvular persistente o paroxística y con un riesgo intermedio de accidente cerebrovascular isquémico (es decir, aquellos casos que presentan 1 de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 75 años, función sistólica del ventrículo izquierdo moderada o gravemente deteriorada, y/o insuficiencia cardíaca, antecedentes de hipertensión, o diabetes mellitus).
- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA y estenosis mitral.
- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA y válvulas cardíacas protésicas; se puede aumentar el INR y agregar aspirina según el tipo de válvula y su posición, y según los factores del paciente. Válvulas cardíacas mecánicas y bioprotésicas
- Para los pacientes con una válvula mecánica bileaflet o una válvula de disco pivotante Medtronic Hall (Minneapolis, MN) en posición aórtica que se encuentran en ritmo sinusal y no presentan agrandamiento de la aurícula izquierda, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0).
- Para los pacientes con válvulas de disco pivotante y válvulas mecánicas bileaflet en posición mitral, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 3,0 (rango: 2,5-3,5).
- Para los pacientes con válvulas de bola o jaula, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 3,0 (rango: 2,5-3,5).
- Para los pacientes con válvulas bioprotésicas en posición mitral, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0) durante los primeros 3 meses luego de la colocación de la válvula. Si existen factores de riesgo adicionales de tromboembolia (FA, tromboembolia previa, disfunción ventricular izquierda), se recomienda un INR de 2,5 (rango: 2,0-3,0).

Post-infarto de miocardio

- Para los pacientes de alto riesgo con IM (por ejemplo, pacientes con un importante IM anterior, pacientes con insuficiencia cardíaca significativa, pacientes con trombos intracardíacos visibles en la ecocardiografía transtorácica, pacientes con FA y pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos), se recomienda una terapia combinada de moderada intensidad (INR 2,0-3,0) con warfarina más una dosis baja de aspirina (≤ 100 mg/día) durante al menos 3 meses luego del IM.

Embolia sistémica recurrente y otras indicaciones

El tratamiento anticoagulante oral con warfarina no ha sido evaluado a fondo en ensayos clínicos en pacientes con enfermedad valvular asociada con fibrilación auricular, pacientes con estenosis mitral y pacientes con embolia sistémica recurrente de etiología desconocida. Sin embargo, se puede usar un régimen de dosis moderada (INR 2,0-3,0) para estos pacientes.

- Dosificación inicial y de mantenimiento

La dosis inicial adecuada de Coumadin varía ampliamente para los distintos pacientes. No se conocen todos los factores que causan la variabilidad de la dosis de warfarina, y la dosis inicial se ve influenciada por:

- Factores clínicos, entre los que se incluyen la edad, la raza, el peso corporal, el sexo, las medicaciones concomitantes y las comorbilidades.
- Factores genéticos (genotipos CYP2C9 y VKORC1).

Seleccionar la dosis inicial según la dosis de mantenimiento esperada, y tener en cuenta los factores que se acaban de mencionar. Se puede modificar esta dosis teniendo en cuenta los factores clínicos de cada paciente en particular. Considerar dosis iniciales y de mantenimiento más bajas para pacientes debilitados y/o de edad avanzada y en pacientes asiáticos. No se recomienda el uso de dosis de carga como rutina, ya que esta práctica puede aumentar la incidencia de complicaciones hemorrágicas y de otro tipo, y no ofrece una protección más rápida contra la formación de coágulos.

Individualizar la duración del tratamiento para cada paciente. En general, la terapia anticoagulante se debe continuar hasta que haya pasado el riesgo de trombosis y embolia.

Recomendaciones de dosis sin considerar el genotipo

Si no se conoce el genotipo de CYP2C9 y VKORC1 del paciente, la dosis inicial de Coumadin generalmente es de 2 a 5 mg una vez por día. Determinar las necesidades posológicas de cada paciente a través de un estrecho monitoreo de la respuesta del INR y considerando la indicación que se está tratando. La dosis de mantenimiento habitual es de 2 a 10 mg una vez por día.

Recomendaciones de dosis considerando el genotipo

La Tabla 1 muestra tres rangos de dosis de mantenimiento de Coumadin previstas, observados en subgrupos de pacientes con diferentes combinaciones de variantes génicas de CYP2C9 y VKORC1. Si se conoce el genotipo de CYP2C9 y/o VKORC1 del paciente, considerar estos rangos al elegir la dosis inicial. Los pacientes con CYP2C9 *1/*3, *2/*2, *2/*3 y *3/*3 pueden requerir un tiempo más prolongado (>2 a 4 semanas) hasta alcanzar el efecto de INR máximo para un régimen posológico dado en comparación con los pacientes sin estas variantes de CYP.

Tabla 1: Tres rangos de dosis de mantenimiento diarias de COUMADIN previstas sobre la base de los genotipos de CYP2C9 y VKORC1 [†]						
VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg

[†]Los rangos se derivan de múltiples estudios clínicos publicados. En la tabla se utiliza la variante VKORC1 -1639G>A (rs9923231). Otras variantes VKORC1 coheredadas pueden ser determinantes importantes respecto de la dosis de warfarina.

- Monitoreo hasta alcanzar la anticoagulación óptima

Coumadin un medicamento de rango (índice) terapéutico estrecho, y su acción puede verse afectada por factores tales como otros medicamentos y la vitamina K en la dieta. Por lo tanto, la anticoagulación debe ser cuidadosamente monitoreada durante el tratamiento con Coumadin. Determinar el INR diariamente luego de administrar la dosis inicial hasta que los resultados del INR se estabilicen en el rango terapéutico. Luego de la estabilización, mantener la dosis dentro del rango terapéutico realizando controles periódicos del INR. La frecuencia de las determinaciones del INR se debe basar en el estado clínico, pero los intervalos generalmente aceptables para las determinaciones del INR son de 1 a 4 semanas.

Realizar pruebas del INR adicionales cuando se reemplazan otros productos de warfarina por Coumadin, y siempre que se inicien, se discontinúen o se tomen irregularmente otros medicamentos. La heparina, un fármaco concomitante común, aumenta el INR.

Las determinaciones de la coagulación de la sangre entera y los tiempos de sangría no son medidas efectivas para monitorear el tratamiento con Coumadin.

- Pérdida de una dosis

El efecto anticoagulante de Coumadin persiste durante más de 24 horas. Si el paciente olvida tomar una dosis de Coumadin en el momento del día programado, la dosis debe ser tomada tan pronto como sea posible el mismo día. El paciente no debe recuperar la dosis perdida duplicando la dosis al día siguiente.

- Tratamiento durante procedimientos odontológicos y quirúrgicos

Algunos procedimientos odontológicos o quirúrgicos pueden requerir la interrupción o el cambio de la dosis de Coumadin. Se deben considerar los beneficios y riesgos de suspender el tratamiento con Coumadin incluso durante un período corto de tiempo. Determinar el INR inmediatamente antes del procedimiento odontológico o quirúrgico. En los pacientes que se sometan a procedimientos mínimamente invasivos y que deban recibir tratamiento anticoagulante antes, durante o inmediatamente después de dichos procedimientos, el ajuste de la dosis de Coumadin para mantener el INR en el extremo inferior del rango terapéutico puede permitir la continuación segura de la anticoagulación.

- Conversión a partir del tratamiento con otros anticoagulantes

Heparina:

Como el efecto anticoagulante total de Coumadin no se alcanza sino luego de transcurridos varios días, se prefiere la heparina para una anticoagulación inicial rápida. Durante el tratamiento inicial con Coumadin, la interferencia con la anticoagulación con heparina es de mínima significación clínica. El cambio a Coumadin puede comenzar concomitantemente con el tratamiento con heparina o puede ser retardado durante 3 a 6 días. Para asegurar una anticoagulación terapéutica, se aconseja seguir con el tratamiento de dosis completa de heparina y administrar al mismo tiempo tratamiento con Coumadin durante 4 a 5 días,

hasta que Coumadin haya producido la respuesta terapéutica deseada de acuerdo con el INR, tras lo cual puede suspenderse la heparina.

Como la heparina puede afectar el INR, a los pacientes que reciben tanto heparina como Coumadin se les deben efectuar determinaciones del INR al menos:

- 5 horas después de la última dosis en bolo IV de heparina, o
- 4 horas después de terminar la infusión IV continua de heparina, o
- 24 horas después de la última inyección subcutánea de heparina.

Coumadin puede aumentar la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), incluso en ausencia de heparina. Una elevación grave (>50 segundos) en el aPTT con un INR dentro del rango deseado ha sido identificada como indicación de un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria.

Otros anticoagulantes

Consultar el prospecto de los otros anticoagulantes para obtener instrucciones sobre la conversión a Coumadin.

Nuevas Contraindicaciones:

- Embarazo

Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas
- Tendencias hemorrágicas asociadas con:

Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio
Hemorragia del sistema nervioso central
Aneurismas cerebrales, disección de aorta
Pericarditis y derrames pericárdicos
Endocarditis bacteriana

- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Hemorragia

Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos

más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

- **Necrosis tisular:**

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con Coumadin. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- **Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol:**

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- **Trombocitopenia inducida por heparina**

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y

gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

- Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

- Mujeres en edad fértil

La exposición a Coumadin durante el embarazo puede causar pérdida del embarazo, defectos de nacimiento o muerte fetal. Analizar la posibilidad de un embarazo con las mujeres en edad fértil que estén bajo tratamiento con Coumadin.

- Otros cuadros clínicos con mayores riesgos

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
- Uso de un catéter permanente
- Hipertensión severa a moderada

- Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.
- Cirugía ocular: En la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.
- Policitemia vera
- Vasculitis
- Diabetes mellitus
- Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K y en pacientes con hipertiroidismo.

- Factores endógenos que afectan el INR

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.”

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.9.4. AMOXIL[®] SUSPENSION 250 mg/5 mL (POLVO PARA RECONSTITUIR)
AMOXAL[®] BD TABLETAS X 875 mg
AMOXAL[®] 500 mg CAPSULAS
AMOXAL[®] 125 mg
AMOXAL[®] 250 mg. POLVO PARA SUSPENSIÓN

Acta No. 27 de 2014

Página 371 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

AMOXAL[®] SUSPENSION 500 mg/5 mL
AMOXIL[®] JUNIOR

Expediente : 19956507/230125/22606/1980606/209874/37748/19973956
Radicado : 2014128601/2014128603/2014128605/2014128606/2014128607
/2014128608/2014128609
Fecha : 2014/10/06
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxosmithKline Mexico S.A. de C.V. Planta 1

Composición:

Cada frasco con polvo para reconstituir a 100 mL de suspensión contiene amoxicilina trihidrato equivalente a amoxicilina 5 g.

Cada tableta contiene amoxicilina trihidratada equivalente a amoxicilina base 875 mg

Cada cápsula contiene amoxicilina trihidratada equivalente a amoxicilina base 500 mg

41.91 g de polvo para reconstituir a 100 mL contiene amoxicilina trihidrato equivalente a amoxicilina 2,5 mg

Cada 250 mg de polvo para reconstituir a 5 mL contiene amoxicilina trihidrato 292,39 mg equivalente a amoxicilina base 250 mg

Cada 100 mL suspensión contiene amoxicilina trihidrato 11,6958 g equivalente a amoxicilina 10 g

Cada 100 mL contiene 16,27670 g de amoxicilina trihidrato compactada equivalente a 14 g de amoxicilina anhidra

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral, tableta recubierta, cápsula dura, suspensión oral

Indicaciones: Se debe usar amoxil/amoxal de acuerdo con las guías locales oficiales de prescripción de antibióticos y datos locales de susceptibilidad.

Amoxil[®] es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.

Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.

Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.

Otras infecciones incluyendo borreliosis (*Borrelia burgdorferi*) (enfermedad de Lyme).

Infecciones cutáneas y de las partes blandas.

Infecciones biliares.

Infecciones en los huesos.

Infecciones pélvicas.

Gonorrea (cepas no productoras de penicilinasa).

Septicemia.

Endocarditis.

Meningitis.

Peritonitis.

Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).

Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

Profilaxis de endocarditis: la formulación amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, 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 Dosificación
- Inserto versión GDS27/IPI 09 del 10 de Octubre de 2013
- Información para prescribir versión GDS27/IPI 09 del 10 de Octubre de 2013

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración:

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones:

- Adultos y niños de mas de 40 kg

El total de la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas. La dosis oral máxima recomendada es de 6 g/día en dosis divididas.

Acta No. 27 de 2014

Página 374 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Enfermedad de lyme: 4 g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días

Erradicación of H. Pylori: 750 mg a 1 g de amoxicilina dos veces al día en combinación con un inhibidor de bombas de protones (por ejemplo Omeprazol o lanzoprazol) y otro antibiótico (Por ejemplo Claritromicina y metronidazol) por 7 días.

- Niños de menos de 40 Kg:

20 a 50 mg/kg/día en dosis divididas.

La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.

- Enfermedad de lyme: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100 mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.
- Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

Ancianos:

No se requieren ajustes; Para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste
10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (Máximo de 500 mg/ dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día.	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

#En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral.

Profilaxis de endocarditis

Acta No. 27 de 2014

Página 375 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Condición de Profilaxis de Endocarditis:		Dosis en Adultos (Incluyendo ancianos)	Dosis en Niños
Procedimiento Dental: Profilaxis para pacientes bajo extracción, desincrustación o cirugía envolviendo tejidos gingivales, y quienes no han recibido penicilina en meses previos.	Pacientes que no han recibido anestesia general	Amoxicilina: 2-3 g# vía oral, 1 hora antes del procedimiento. Una segunda dosis puede ser dada 6 horas después si se considera necesario.	Menores de 10 años: Media dosis de adultos. Menores de 5 años: un cuarto de la dosis de adultos. 1. Profilaxis con antibióticos alternativos, se deberían considerar si el paciente ha recibido una penicilina dentro de los meses previos; o si es alérgico a la penicilina.
(Nota: Pacientes con válvulas de Corazón prostético: deberían ser referidos al hospital; Ver siguiente.)	Pacientes que han recibido anestésicos: Los antibióticos orales no son apropiados.	Amoxicilina: 1g IM inmediatamente luego de la inducción con 500 mg oral, 6 horas después.	Menores de 10 Años: Media dosis de adultos... 2. Para minimizar el dolor de la inyección, amoxicilina debería ser disuelta en una solución de Lidocaina Estéril 1%.
Procedimientos dentales: Para pacientes que requieren hospitalización se recomienda: (a) Pacientes que recibirán anestésicos o a quienes hayan dado penicilina en meses previos; (b) Pacientes a quienes se les ha dado anestésicos o quienes tienen una válvula de corazón prostética ; (c) Pacientes quienes han tenido uno o más ataques de endocarditis.		Inicial: Amoxicilina: 1 g IM con gentamicina 120 mg IM, inmediatamente antes de la anestesia (si se le da) o 15 minutos. Antes del procedimiento dental Seguido por (6 horas luego): Amoxicilina: 500 mg Vía oral.	Menores de 10 años: La amoxicilina: dosis deberían ser la mitad de la dosis de un adulto; la dosis de gentamicina debería ser 2 mg/kg. Vea nota 2. 3. Amoxicilina y gentamicina no deberían ser mezcladas en la misma jeringa. 4. Por favor consultar toda la información para prescribir sobre la información de gentamicina antes de prescribir.

Condición de Profilaxis de Endocarditis:		Dosis en Adultos (Incluyendo ancianos)	Dosis en Niños
Cirugía genitourinaria o instrumentación. La profilaxis para pacientes quienes no tienen infección en tracto urinario y quienes están por tener cirugía genitourinaria o instrumentación bajo anestesia general Procedimientos obstétricos/ginecológicos Procedimientos gastrointestinales. Solo para pacientes con válvulas de corazón prostéticas.		Inicialmente: 1g IM con gentamicina 120 mg IM, inmediatamente luego de la inducción. Seguido por (6 horas después): amoxicilina: 500 mg oralmente o IM de acuerdo a la condición clínica.	Menores de 10 años: La amoxicilina: dosis deberían ser la mitad de la dosis de un adulto; La dosis de gentamicina debería ser 2 mg/kg. Ver. Notas 2, 3 y 4 arriba.
Cirugía o instrumentación del tracto respiratorio superior.	Otros pacientes con válvulas de corazón prostéticas. Pacientes con válvulas de Corazón prostéticas.	Amoxicilina: 1 g IM inmediatamente luego antes de la inducción, seguido por (6 horas después) amoxicilina 500 mg IM. Como para la cirugía genitourinaria	Menos de 10 años: La mitad de una dosis de adultos. Como para la cirugía genitourinaria. Vea nota 2 en la parte superior. 5. La segunda dosis puede ser dada como suspensión de amoxicilina. Ver Notas 2, 3, 4 y 5 en la parte superior.

Las recomendaciones tanto de la British Society para Quimioterapia Anti-Microbiana y la asociación Americana del Corazón han sido consideradas para la elaboración de estas recomendaciones.

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

Acta No. 27 de 2014

Página 377 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Modificación de Dosificación**
- **Inserto versión GDS27/IPI 09 del 10 de Octubre de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS27/IPI 09 del 10 de Octubre de 2013**

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración:

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por *Streptococcus Beta hemolíticos* para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicilínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones:

- **Adultos y niños de mas de 40 kg**

El total de la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas.

La dosis oral máxima recomendada es de 6 g/día en dosis divididas.

Enfermedad de Lyme: 4 g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días

Erradicación of *H. Pylori*: 750 mg a 1 g de amoxicilina dos veces al día en combinación con un inhibidor de bombas de protones (por ejemplo Omeprazol o lanzoprazol) y otro antibiótico (Por ejemplo Claritromicina y metronidazol) por 7 días.

- Niños de menos de 40 Kg:

20 a 50 mg/kg/día en dosis divididas.

La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.

- Enfermedad de lyme: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100 mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.
- Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

Ancianos:

No se requieren ajustes; Para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste
10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (Máximo de 500 mg/ dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día.	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

#En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral.

Profilaxis de endocarditis

Condición de Profilaxis de Endocarditis:		Dosis en Adultos (Incluyendo ancianos)	Dosis en Niños

Condición de Profilaxis de Endocarditis:		Dosis en Adultos (Incluyendo ancianos)	Dosis en Niños
Procedimiento Dental: Profilaxis para pacientes bajo extracción, desincrustación o cirugía envolviendo tejidos gingivales, y quienes no han recibido penicilina en meses previos.	Pacientes que no han recibido anestesia general	Amoxicilina: 2-3 g# vía oral, 1 hora antes del procedimiento. Una segunda dosis puede ser dada 6 horas después si se considera necesario.	Menores de 10 años: Media dosis de adultos. Menores de 5 años: un cuarto de la dosis de adultos. 1. Profilaxis con antibióticos alternativos, se deberían considerar si el paciente ha recibido una penicilina dentro de los meses previos; o si es alérgico a la penicilina.
(Nota: Pacientes con válvulas de Corazón prostético: deberían ser referidos al hospital; Ver siguiente.)	Pacientes que han recibido anestésicos: Los antibióticos orales no son apropiados.	Amoxicilina: 1g IM inmediatamente luego de la inducción con 500 mg oral, 6 horas después.	Menores de 10 Años: Media dosis de adultos... 2. Para minimizar el dolor de la inyección, amoxicilina debería ser disuelta en una solución de Lidocaina Estéril 1%.
Procedimientos dentales: Para pacientes que requieren hospitalización se recomienda: (a) Pacientes que recibirán anestésicos o a quienes hayan dado penicilina en meses previos; (b) Pacientes a quienes se les ha dado anestésicos o quienes tienen una válvula de corazón prostética ; (c) Pacientes quienes han tenido uno o más ataques de endocarditis.		Inicial: Amoxicilina: 1 g IM con gentamicina 120 mg IM, inmediatamente antes de la anestesia (si se le da) o 15 minutos. Antes del procedimiento dental Seguido por (6 horas luego): Amoxicilina: 500 mg Vía oral.	Menores de 10 años: La amoxicilina: dosis deberían ser la mitad de la dosis de un adulto; la dosis de gentamicina debería ser 2 mg/kg. Vea nota 2. 3. Amoxicilina y gentamicina no deberían ser mezcladas en la misma jeringa. 4. Por favor consultar toda la información para prescribir sobre la información de gentamicina antes de prescribir.

Condición de Profilaxis de Endocarditis:		Dosis en Adultos (Incluyendo ancianos)	Dosis en Niños
Cirugía genitourinaria o instrumentación. La profilaxis para pacientes quienes no tienen infección en tracto urinario y quienes están por tener cirugía genitourinaria o instrumentación bajo anestesia general Procedimientos obstétricos/ginecológicos Procedimientos gastrointestinales. Solo para pacientes con válvulas de corazón protéticas.		Inicialmente: 1g IM con gentamicina 120 mg IM, inmediatamente luego de la inducción. Seguido por (6 horas después): amoxicilina: 500 mg oralmente o IM de acuerdo a la condición clínica.	Menores de 10 años: La amoxicilina: dosis deberían ser la mitad de la dosis de un adulto; La dosis de gentamicina debería ser 2 mg/kg. Ver. Notas 2, 3 y 4 arriba.
Cirugía o instrumentación del tracto respiratorio superior.	Otros pacientes con válvulas de corazón protéticas. Pacientes con válvulas de Corazón protéticas.	Amoxicilina: 1 g IM inmediatamente luego antes de la inducción, seguido por (6 horas después) amoxicilina 500 mg IM. Como para la cirugía genitourinaria	Menos de 10 años: La mitad de una dosis de adultos. Como para la cirugía genitourinaria. Vea nota 2 en la parte superior. 5. La segunda dosis puede ser dada como suspensión de amoxicilina. Ver Notas 2, 3, 4 y 5 en la parte superior.

Las recomendaciones tanto de la British Society para Quimioterapia Anti-Microbiana y la asociación Americana del Corazón han sido consideradas para la elaboración de estas recomendaciones.

3.1.9.5. ALGISIL JARABE

Expediente : 20059082

Radicado : 2014020978

Fecha : 2014/09/29

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de La Dirección De Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Acetaminofén

Forma farmacéutica: Cada 100 mL de jarabe contiene 3 g de acetaminofén

Acta No. 27 de 2014

Página 381 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No usar si usted es alérgico (hipersensible) a cualquiera de los ingredientes.

El grupo de Registros Sanitarios de La Dirección De Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el favor de conceptuar sobre la información consignada en la tabla de dosificación allegada por el interesado para incluirla en los artes de material de envase y empaque.

Tabla de Dosificación: Cómo usar Algisil jarabe Niños:

Edad (Años)	Peso (kg)	Dosis (mL)
2 a 3	12 a 13	6
4	14 a 15	7
5	16 a 17	8
6	18 a 19	9
7	20 a 21	10
8	22 a 24	11
9	25 a 27	12
10	28 a 31	14
11	32 a 35	16
12	36 a 41	18

Las dosis están basadas en 15 mg de acetaminofén por kg de peso. La dosis se calcula según el peso del niño. Busque en la tabla la dosis correspondiente al peso actual del niño (use las edades como guía). El intervalo mínimo entre administraciones es de 4 horas. La máxima duración del tratamiento sin supervisión médica es de 3 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar el esquema posológico de acuerdo a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la dosis máxima de acetaminofén por cuanto no se deben administrar más de 3 gramos por día ni sobrepasar los 10 mg/kg por toma.

3.1.9.6. BUCOXOLFLEM® JARABE

Acta No. 27 de 2014

Página 382 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 19995830
Radicado : 2014031757
Fecha : 2014/09/29
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL contiene 2 g de carboximetilcisteína

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Mucolítico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, úlcera gástrica o duodenal. Se debe tener en cuenta que el jarabe contiene azúcar para los pacientes diabéticos o en dietas hipocalóricas. No se recomienda usar el producto durante el primer trimestre del embarazo ni durante la lactancia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- La posología propuesta por el interesado en los artes de material de envase y empaque "en niños de 2 a 5 años, la dosis usual recomendada es de 3 a 5 mL cuatro veces al día. En niños de 6 a 12 años, la dosis recomendada es de 10 mL tres veces al día".
- La indicación pediátrica establecida por el interesado en los artes de material de envase y empaque.

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

Nueva Posología: En niños de 2 a 5 años, la dosis usual recomendada es de 3 a 5 mL cuatro veces al día. En niños de 6 a 12 años, la dosis recomendada es de 10 mL tres veces al día

3.1.9.7. B-CORT[®] 50

Acta No. 27 de 2014

Página 383 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 9716
Radicado : 2014133798
Fecha : 2014/10/16
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Laboratorio Aldo Union S.A.

Composición: Cada 10 mL de aerosol contiene budesonida micronizada 0.01 g

Forma farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones: Tratamiento del asma bronquial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre del embarazo, tuberculosis pulmonar aguda o quiescente. Status asmatica, administrese con precaucion a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e hipertension arterial.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión versión 2.0
- Información para prescribir versión 2.0

Nueva Dosificación:

B-cort® se debe administrar en forma de aerosol, con válvula medidora.

La dosis de B-cort® debe ser ajustada individualmente de acuerdo a cada paciente y la severidad de su condición obstructiva.

Adultos: 200 mcg dos veces al día. Durante periodos de asma severa la dosis diaria puede ser aumentada a 1600mcg.

Niños mayores de 6 años: 200 mcg una o dos veces al día. En casos severos de asma la dosis puede ser hasta de 800mcg al día.

Niños entre 2 y 5 años: 100 – 200 mcg, en dos a cuatro aplicaciones al día.

Una vez la condición obstructiva esté bajo control, se debe buscar la menor dosis posible que mantenga buen control de la enfermedad.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento profiláctico y de mantenimiento del asma bronquial

Nuevas Contraindicaciones:

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

Primer trimestre del embarazo.

Status Asmático u otros episodios agudos de asma que requieren tratamiento intensivo con inhaladores.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

B-cort® no es adecuado para el tratamiento de la disnea aguda o el status asmático. Para esta situación deben emplearse beta simpaticomiméticos de acción corta o medicamentos equivalentes.

Si la enfermedad no puede ser controlada con altas dosis de budesonida, la administración breve de corticoides sistémicos puede ser necesaria. El tratamiento inhalado debe ser continuado. Si la exacerbación es causada por una infección bacteriana, se debe emplear un antibiótico adecuado.

Debe ser administrado con cuidado especial en pacientes con tuberculosis pulmonar, o infecciones virales o micóticas de las vías respiratorias. En los casos de tuberculosis pulmonar, micosis y otras infecciones del tracto respiratorio, B-cort® sólo debe utilizarse luego que estas condiciones hayan sido adecuadamente tratadas.

Para reducir el riesgo de infección por Candida en la mucosa oral o laringe, B-cort® debe ser utilizada antes de las comidas y se debe realizar un enjuague bucal o limpieza dental después de cada inhalación. Tratamiento tópico antimicótico para Candida puede ser necesario. El tratamiento con B-cort® no debe ser interrumpido.

B-cort de debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e hipertensión arterial.

Los glucocorticoides inhalados pueden causar efectos adversos sistémicos, particularmente cuando se usan dosis altas por largos periodos de tiempo. Estas reacciones ocurren menos frecuentemente que con la administración oral de los

glucocorticoides. Los efectos sistémicos posibles incluyen supresión adrenal, disminución de la densidad ósea, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma entre otros. Por lo anterior es muy importante que se utilice la menor dosis para mantener el tratamiento efectivo de la enfermedad.

El crecimiento de los niños debe ser monitoreado en intervalos regulares a todos los niños recibiendo glucocorticoides inhalados. En el evento que se manifieste un retraso en el crecimiento, el tratamiento deberá ser revalorado para buscar reducir la dosis del corticoide inhalado a la menor dosis posible que mantenga el control efectivo del asma. La osteoporosis puede ser exacerbada en mujeres que utilicen budesonida en altas dosis o por un periodo prolongado, y que no se encuentren en tratamiento con estrógenos.

En el tratamiento de altas dosis, particularmente cuando se exceda la dosis recomendada, se puede producir una reducción clínicamente significativa de la función de la corteza adrenal, con reducción de la producción o aumento insuficiente de la producción endógena de glucocorticoides en caso de requerimiento aumentado (situaciones de estrés). En situaciones de estrés o emergencias (ej. Infecciones severas y trauma, previo a cirugía) se debe considerar administrar glucocorticoides adicionales transitorios para compensar la producción natural reducida de los mismos.

En disfunción hepática severa el metabolismo de la budesonida puede estar retrasado, llevando a aumento de los niveles plasmáticos del medicamento.

B-cort[®] puede inducir broncoespasmo paradójico con síntomas como la disnea y roncus ocurriendo inmediatamente después de la inhalación. En este caso se debe emplear un broncodilatador de acción inmediata. El tratamiento con B-cort[®] debe ser interrumpido inmediatamente y se debe consultar un médico.

El uso concomitante de B-cort[®] con inhibidores de proteasa u otros tratamientos antirretrovirales para el VIH no se recomienda a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de eventos sistémicos por el uso de corticoesteroides.

Condiciones eosinofílicas incluyendo vasculitis consistente con el síndrome de Churg-Strauss han sido reportados por inhalación oral.

El uso de budesonida por deportistas puede generar pruebas positivas por control de dopaje.

Notas para pacientes que no hayan sido tratados previamente con glucocorticoides:

En los pacientes que no hayan recibido previamente glucocorticoides, o sólo ocasionalmente por periodos cortos de tiempo, el uso apropiado de Bcort[®] debería mejorar la respiración luego de aproximadamente 10 días. Sin embargo, los cambios inflamatorios y la congestión severa puede bloquear los bronquios a tal punto que la budesonida tópica no sea completamente efectiva. En estos casos el tratamiento debe ser realizado en conjunto con glucocorticoides sistémicos (empezando con 40 – 60 mg de prednisolona, o su equivalente diario). La inhalación debe ser continuada después de la reducción gradual de la administración sistémica de glucocorticoides.

Notas para el cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados:

Los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos deben cambiarse a inhalación con B-cort[®] cuando los síntomas estén completamente bajo control. En los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos por periodos prolongados, la función adrenal usualmente está restringida, por lo tanto la administración de glucocorticoides debe ser retirada gradualmente. Primero se debe dar una dosis alta de budesonida, dos veces al día. Después de aproximadamente diez días se puede empezar la disminución del glucocorticoide sistémico (ej. De 2.5mg de prednisolona o su equivalente cada 1 – 2 semanas).

Si en los primeros meses después del cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados ocurren situaciones o emergencias particularmente estresantes (ej. Infecciones severas, trauma o cirugía), puede ser necesario reiniciar el tratamiento con glucocorticoide sistémico debido a que la producción endógena de hidrocortisona puede no ser suficiente debido a la insuficiencia adrenal. Esto también aplica a pacientes que han recibido glucocorticoides inhalados por periodos prolongados.

Después del cambio a glucocorticoide inhalado, pueden aparecer síntomas que estaban represados por la administración previa de glucocorticoide sistémico. Esto incluye síntomas de rinitis alérgica, dermatitis alérgica y quejas reumáticas. Estos síntomas deben ser tratados con medicamentos adecuados.

Al realizar el cambio algunos pacientes pueden sufrir de síntomas de abstinencia aunque su función pulmonar esté estable o incluso haya mejorado. Estos pacientes deben ser advertidos de continuar con la reducción de glucocorticoide sistémico a menos que hayan signos clínicos claros conflictivos como la insuficiencia adrenal.

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

Acta No. 27 de 2014

Página 387 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Indicaciones: Tratamiento profiláctico para evitar recaídas y de mantenimiento del asma bronquial

Nueva Dosificación:

B-cort[®] se debe administrar en forma de aerosol, con válvula medidora.

La dosis de B-cort[®] debe ser ajustada individualmente de acuerdo a cada paciente y la severidad de su condición obstructiva.

Adultos: 200 µg dos veces al día. Durante periodos de asma severa la dosis diaria puede ser aumentada a 1600µg.

Niños mayores o iguales a 6 años: 200 µg una o dos veces al día. En casos severos de asma la dosis puede ser hasta de 800µg al día.

Niños entre 2 y 5 años: 100 – 200 µg, en dos a cuatro aplicaciones al día.

Una vez la condición obstructiva esté bajo control, se debe buscar la menor dosis posible que mantenga buen control de la enfermedad.

Nuevas Contraindicaciones:

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

Primer trimestre del embarazo.

Status Asmático u otros episodios agudos de asma que requieren tratamiento intensivo con inhaladores.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

B-cort[®] no es adecuado para el tratamiento de la disnea aguda o el status asmático. Para esta situación deben emplearse beta simpaticomiméticos de acción corta o medicamentos equivalentes.

Si la enfermedad no puede ser controlada con altas dosis de budesonida, la administración breve de corticoides sistémicos puede ser necesaria. El tratamiento inhalado debe ser continuado. Si la exacerbación es causada por una infección bacteriana, se debe emplear un antibiótico adecuado.

Debe ser administrado con cuidado especial en pacientes con tuberculosis pulmonar, o infecciones virales o micóticas de las vías respiratorias. En los casos de tuberculosis pulmonar, micosis y otras infecciones del tracto respiratorio, B-cort® sólo debe utilizarse luego que estas condiciones hayan sido adecuadamente tratadas.

Para reducir el riesgo de infección por Candida en la mucosa oral o laringe, B-cort® debe ser utilizada antes de las comidas y se debe realizar un enjuague bucal o limpieza dental después de cada inhalación. Tratamiento tópico antimicótico para Candida puede ser necesario. El tratamiento con B-cort® no debe ser interrumpido.

B-cort de debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e hipertensión arterial.

Los glucocorticoides inhalados pueden causar efectos adversos sistémicos, particularmente cuando se usan dosis altas por largos periodos de tiempo. Estas reacciones ocurren menos frecuentemente que con la administración oral de los glucocorticoides. Los efectos sistémicos posibles incluyen supresión adrenal, disminución de la densidad ósea, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma entre otros. Por lo anterior es muy importante que se utilice la menor dosis para mantener el tratamiento efectivo de la enfermedad.

El crecimiento de los niños debe ser monitoreado en intervalos regulares a todos los niños recibiendo glucocorticoides inhalados. En el evento que se manifieste un retraso en el crecimiento, el tratamiento deberá ser revalorado para buscar reducir la dosis del corticoide inhalado a la menor dosis posible que mantenga el control efectivo del asma.

La osteoporosis puede ser exacerbada en mujeres que utilicen budesonida en altas dosis o por un periodo prolongado, y que no se encuentren en tratamiento con estrógenos.

En el tratamiento de altas dosis, particularmente cuando se exceda la dosis recomendada, se puede producir una reducción clínicamente significativa de la función de la corteza adrenal, con reducción de la producción o aumento insuficiente de la producción endógena de glucocorticoides en caso de requerimiento aumentado (situaciones de estrés). En situaciones de estrés o emergencias (ej. Infecciones severas y trauma, previo a cirugía) se debe considerar administrar glucocorticoides adicionales transitorios para compensar la producción natural reducida de los mismos.

En disfunción hepática severa el metabolismo de la budesonida puede estar retrasado, llevando a aumento de los niveles plasmáticos del medicamento.

B-cort® puede inducir broncoespasmo paradójico con síntomas como la disnea y roncus ocurriendo inmediatamente después de la inhalación. En este caso se debe emplear un broncodilatador de acción inmediata. El tratamiento con B-cort® debe ser interrumpido inmediatamente y se debe consultar un médico.

El uso concomitante de B-cort® con inhibidores de proteasa u otros tratamientos antirretrovirales para el VIH no se recomienda a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de eventos sistémicos por el uso de corticoesteroides.

Condiciones eosinofílicas incluyendo vasculitis consistente con el síndrome de Churg- Strauss han sido reportados por inhalación oral.

El uso de budesonida por deportistas puede generar pruebas positivas por control de dopaje.

Notas para pacientes que no hayan sido tratados previamente con glucocorticoides:

En los pacientes que no hayan recibido previamente glucocorticoides, o sólo ocasionalmente por periodos cortos de tiempo, el uso apropiado de Bcort® debería mejorar la respiración luego de aproximadamente 10 días. Sin embargo, los cambios inflamatorios y la congestión severa puede bloquear los bronquios a tal punto que la budesonida tópica no sea completamente efectiva. En estos casos el tratamiento debe ser realizado en conjunto con glucocorticoides sistémicos (empezando con 40 – 60 mg de prednisolona, o su equivalente diario). La inhalación debe ser continuada después de la reducción gradual de la administración sistémica de glucocorticoides.

Notas para el cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados:

Los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos deben cambiarse a inhalación con B-cort® cuando los síntomas estén completamente bajo control. En los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos por periodos prolongados, la función adrenal usualmente está restringida, por lo tanto la administración de glucocorticoides debe ser retirada gradualmente. Primero se debe dar una dosis alta de budesonida, dos veces al día. Después de

aproximadamente diez días se puede empezar la disminución del glucocorticoide sistémico (ej. De 2.5mg de prednisolona o su equivalente cada 1 – 2 semanas).

Si en los primeros meses después del cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados ocurren situaciones o emergencias particularmente estresantes (ej. Infecciones severas, trauma o cirugía), puede ser necesario reiniciar el tratamiento con glucocorticoide sistémico debido a que la producción endógena de hidrocortisona puede no ser suficiente debido a la insuficiencia adrenal. Esto también aplica a pacientes que han recibido glucocorticoides inhalados por periodos prolongados.

Después del cambio a glucocorticoide inhalado, pueden aparecer síntomas que estaban represados por la administración previa de glucocorticoide sistémico. Esto incluye síntomas de rinitis alérgica, dermatitis alérgica y quejas reumáticas. Estos síntomas deben ser tratados con medicamentos adecuados.

Al realizar el cambio algunos pacientes pueden sufrir de síntomas de abstinencia aunque su función pulmonar esté estable o incluso haya mejorado. Estos pacientes deben ser advertidos de continuar con la reducción de glucocorticoide sistémico a menos que hayan signos clínicos claros conflictivos como la insuficiencia adrenal.

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación y posología conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

3.1.9.8. PREGALEX[®] COMPRIMIDOS 75 mg PREGALEX[®] COMPRIMIDOS 150 mg

Expediente : 20039987/20033708
Radicado : 2014133795
Fecha : 2014/10/16
Interesado : ABL Pharma Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Andromaco S.A

Composición:

Cada comprimido contiene pregabalina 75 mg

Acta No. 27 de 2014

Página 391 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada comprimido contiene pregabalina 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento del dolor neuropático en adultos. Como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria.

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

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión 5.0 basada en IP versión 1.0 revisada el 10 de octubre de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 revisada el 10 de octubre de 2014

Nueva Dosificación:

Adultos:

Para todas las indicaciones, la recomendación es que la dosis inicial sea de 150 mg/día.

La dosis diaria máxima recomendada de pregabalina es de 600 mg/día.

El esquema puede ser de 2 veces al día o 3 veces al día.

Tabla 1

La información de prescripción basada en 10 ensayos pivote (n=3053), recomienda comenzar con una dosis de 150 mg/día para todas las indicaciones. La dosis puede cambiar con base en la eficacia y la tolerabilidad; así como por la función renal del paciente.

Siguiendo esta recomendación, la posología/esquema en las diferentes indicaciones puede ser:

Tabla 2

INDICACIÓN	RÉGIMEN POSOLÓGICO	DOSIS MÁXIMA
Dolor en neuropatía diabética	2 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana
Dolor en neuralgia postherpética	2 o 3 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana máximo 600 mg/día

Acta No. 27 de 2014

Página 392 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Terapia adyuvante para pacientes adultos y convulsiones de inicio parcial	2 o 3 dosis al día	Dosis máximas de 600 mg/día
Fibromialgia	2 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana máximo 450 mg/día
Dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal	2 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana máximo 600 mg/día

Dolor neuropático asociado con neuropatía diabética periférica:

Inicialmente, 150 mg diarios en 2 dosis divididas (75 mg 2 veces al día); aumentar la dosis dentro de una semana hasta un máximo de 300 mg al día (administrados en 2 o 3 dosis divididas), basado en la eficacia y la tolerabilidad. . Puede aumentar la dosis hasta 600 mg al día (administrado en 2 o 3 dosis divididas) en aquellos que toleran el fármaco pero no experimentan alivio adecuado del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con pregabalina 300 mg al día.

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis máxima de inicio recomendada es de 150 mg día dividido en 2 dosis, en pacientes con depuración de creatinina de más de 60 ml/min. La dosis puede aumentarse a 300 mg/día dentro de 1 semana basada en la eficacia y la tolerabilidad. En estos pacientes la dosis máxima día son 600 mg teniendo cuenta las consideraciones mencionadas previamente. Se recomienda ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal como se indica en la tabla 3.

Tabla 3

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT dosis mínima inicial	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT dosis mínima inicial
≥ 60	150 - 600	BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 Tableta de 75 mg BID
30-60	75 - 300	BID	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y tomar un cuarto 37.5 mg BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 37,5 mg BID
15-30	37.5 - 150	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y la dosis puede ser titulada en 37,5 mg (1 cuarto) QD	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y la dosis puede ser titulada en 18,75 mg (1 cuarto) BID o 37,5 mg (2 cuartos) QD
< 15	25-75	QD	NA	NA
NA: No Aplicable				

TID = Tres veces al día

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

Neuralgia postherpética:

Inicialmente, 150 mg al día (75 mg dos veces al día). Aumentar la dosis de 300 mg diarios dentro de una semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. La dosis de mantenimiento recomendada es de 150-300 mg al día dividida en 2 o 3 dosis. Puede aumentar la dosis hasta 600 mg al día (administrado en 2 o 3 dosis divididas) en aquellos que toleran el fármaco pero no experimentan alivio adecuado del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con pregabalina 300 mg al día. Debido al riesgo de los efectos adversos dependientes de la dosis y mayores tasas de discontinuación del tratamiento secundario con los efectos adversos, la dosis de reserva superior a 300 mg diarios para aquellos que tienen dolor continuo y toleran la dosis diaria de 300 mg.

Tabla 4

Acta No. 27 de 2014

Página 394 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Parámetro de dosificación	Neuralgia postherpética	Pregabalina 150 mg tableta ranurada GRT aplicable	Pregabalina 75 mg tableta ranurada GRT aplicable
Dosis inicial diaria	75 mg 2 veces al día (150 mg/d)	Partir la tableta en 2 partes y tomar 75 mg BID	1 tableta BID
Dosis diaria máxima	600 mg/d	Tomar 2 tabletas de 150 mg BID	Tomar 4 tabletas BID

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 150 mg dos veces al día (150 a 300 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 ml/min. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día. La dosis puede aumentarse a 300 mg/día dentro de 1 semana basada en la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3 descrita previamente. Para dosis promedio de 300 mg/día ajustar dosis como se indica en la siguiente tabla (Tabla 5).

Tabla 5

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria promedio de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT dosis promedio	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT dosis promedio
≥ 60	300	BID	Tomar 1 tableta de 150 mg BID	2 Tablet de 75 mg BID
30-60	150	BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 tableta de 75 mg BID
15-30	75	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y tomar 37,5 mg BID o partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 37,5 mg BID o tomar 1 tableta de 75 mg QD
< 15	25-50	QD	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y tomar 37,5 mg QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 37,5 mg QD

TID = Tres veces al día

Acta No. 27 de 2014

Página 395 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

Manejo de la Fibromialgia:

La dosis recomendada de pregabalina para la fibromialgia es de 300 a 450 mg/día. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de 1 semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden aumentar aún más a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Aunque pregabalina también se estudió a 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis confiere beneficio adicional y esta dosis fue menos bien tolerada. En vista de las reacciones adversas dependientes de la dosis, no se recomiendan dosis superiores a 450 mg/día.

Tabla 6

Parámetro de dosificación	Fibromialgia	Pregabalina 150 mg tableta ranurada GRT aplicable	Pregabalina 75 mg tableta ranurada GRT aplicable
Dosis inicial diaria	75 mg 2 veces al día (150 mg/d)	Partir la tableta en 2 partes y tomar 75 mg BID	1 tableta BID
Dosis diaria máxima	450 mg/d	Una tableta de 150 mg 3 veces al día	2 tabletas de 75 mg 3 veces al día

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 225 mg dos veces al día o 150 mg tres veces al día (150 a 450 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 ml/min. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3 descrita previamente. Para dosis máxima de 450 mg/día ajustar dosis como se indica en la siguiente tabla (Tabla 7)

Tabla 7

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT
≥ 60	450	BID o TID	Tomar 1 tableta de 150 mg TID	2 Tabletas de 75 mg TID
30-60	225	BID o TID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg TID	1 tableta de 75 mg TID
15-30	100-150	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 tableta de 75 mg BID
< 15	50-75	QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg QD	1 tableta de 75 mg QD

TID = Tres veces al día

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en la toma indicada en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

Dolor neuropático asociado con lesiones de la médula espinal:

El rango de dosis recomendada de pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático asociado con lesiones de la médula espinal es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de 1 semana sobre la base de la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan alivio suficiente del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran pregabalina se pueden tratar con un máximo de 300 mg dos veces al día.

Tabla 8

Parámetro de dosificación	Dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal	Pregabalina 150 mg tableta ranurada GRT aplicable	Pregabalina 75 mg tableta ranurada GRT aplicable
Dosis inicial diaria	75 mg 2 veces al día (150 mg/d)	Partir la tableta en 2 partes y tomar 75 mg BID	1 tableta BID
Dosis diaria máxima	600 mg/d	Dos tabletas de 150 mg BID	Cuatro tabletas de 75 mg BID

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 300 mg dos veces al día (150 a 600 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 ml/min según la tolerabilidad y eficacia. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3 descrita previamente. Para dosis máxima de 600 mg/día ajustar dosis como se indica en la siguiente tabla (Tabla 9)

Tabla 9

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT
≥ 60	600	BID o TID	Tomar 2 tabletas de 150 mg BID	4 Tabletas de 75 mg BID
30-60	300	BID o TID	Tomar 1 tableta de 150 mg BID	2 tabletas de 75 mg BID
15-30	150	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 tableta de 75 mg BID
< 15	75	QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg QD	1 tableta de 75 mg QD

TID = Tres veces al día

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en la toma indicada en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

El propósito de la tabla busca presentar recomendaciones, más se aclara que esta tableta solo puede ser partida de acuerdo a la prescripción médica y de acuerdo a la dosificación propuesta por el médico

Con base en el régimen de dosificación propuesto, se puede asumir que pregabalina puede ser titulada hasta 600 mg/día máximo y debe iniciarse con 75 mg BID en la mayoría de las indicaciones.

El comprimido de 150 mg se puede partir en 4 partes máximo y cada parte tendrá 37,5 mg que pueden ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal como se mostró anteriormente.

Pacientes Pediátricos (12 a 17 años)

Trastornos convulsivos:

Pueden recibir la misma dosis que los pacientes adultos.

Dolor neuropático:

No está establecida.

Posología:

Tabla 10

Adultos	Trastornos convulsivos - Convulsiones Parciales	Inicialmente, 75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día (dosis inicial no debe exceder de 150 mg al día). Aumentar la dosis hasta un máximo de 600 mg diario, basado en la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.
	Dolor Neuropático- Neuralgia posherpética	Inicialmente, 150 mg al día (75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día). Aumentar la dosis de 300 mg diarios dentro de una semana con base en la eficacia y la tolerabilidad.
	Dolor Neuropático- Neuropatía diabética	Inicialmente, 150 mg diarios en 3 dosis divididas (50 mg 3 veces al día); aumentar la dosis dentro de una semana hasta un máximo de 300 mg al día (administrados en 3 dosis divididas), basado en la eficacia y la tolerabilidad.
	Fibromialgia	Inicialmente, 150 mg al día (75 mg dos veces al día). Aumentar la dosis de 300 mg al día (150 mg dos veces al día) dentro de una semana basado en la eficacia y la tolerabilidad. Dosis de mantenimiento recomendada es de 300 – 450 mg diarios.
Pediátricos (12-17 años)	Trastornos convulsivos - Convulsiones Parciales	Inicialmente, 75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día (dosis inicial no debe exceder de 150 mg al día). Aumentar la dosis hasta un máximo de 600 mg diario, basado en la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.

Tabla Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

Acta No. 27 de 2014

Página 399 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para ajustar la dosis revisar las tablas descritas previamente.

Inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3.

Para dosis máxima de 600 mg/día ajustar dosis como se indica en la Tabla 9

Nuevas Indicaciones:

- Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad.
- Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.
- Tratamiento del dolor neuropático central en adultos.
- Manejo de fibromialgia.
- Manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión 5.0 basada en IP versión 1.0 revisada el 10 de octubre de 2014
- Información para prescribir versión 1.0 revisada el 10 de octubre de 2014

Nueva Dosificación:

Adultos:

Para todas las indicaciones, la recomendación es que la dosis inicial sea de 150 mg/día.

La dosis diaria máxima recomendada de pregabalina es de 600 mg/día.

El esquema puede ser de 2 veces al día o 3 veces al día.

Tabla 1

Acta No. 27 de 2014

Página 400 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La información de prescripción basada en 10 ensayos pivote (n=3053), recomienda comenzar con una dosis de 150 mg/día para todas las indicaciones. La dosis puede cambiar con base en la eficacia y la tolerabilidad; así como por la función renal del paciente.

Siguiendo esta recomendación, la posología/esquema en las diferentes indicaciones puede ser:

Tabla 2

INDICACIÓN	RÉGIMEN POSOLÓGICO	DOSIS MÁXIMA
Dolor en neuropatía diabética	2 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana
Dolor en neuralgia postherpética	2 o 3 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana máximo 600 mg/día
Terapia adyuvante para pacientes adultos y convulsiones de inicio parcial	2 o 3 dosis al día	Dosis máximas de 600 mg/día
Fibromialgia	2 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana máximo 450 mg/día
Dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal	2 dosis al día	300 mg/día dentro de 1 semana máximo 600 mg/día

Dolor neuropático asociado con neuropatía diabética periférica:

Inicialmente, 150 mg diarios en 2 dosis divididas (75 mg 2 veces al día); aumentar la dosis dentro de una semana hasta un máximo de 300 mg al día (administrados en 2 o 3 dosis divididas), basado en la eficacia y la tolerabilidad. . Puede aumentar la dosis hasta 600 mg al día (administrado en 2 o 3 dosis divididas) en aquellos que toleran el fármaco pero no experimentan alivio adecuado del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con pregabalina 300 mg al día.

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal: La dosis máxima de inicio recomendada es de 150 mg día dividido en 2 dosis, en pacientes con depuración de creatinina de más de 60 ml/min. La dosis puede aumentarse a 300 mg/día dentro de 1 semana basada en la eficacia y la tolerabilidad. En estos pacientes la dosis máxima día son 600 mg teniendo cuenta las consideraciones mencionadas previamente. Se recomienda ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal como se indica en la tabla 3.

Tabla 3

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT dosis mínima inicial	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT dosis mínima inicial
≥ 60	150 - 600	BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 Tableta de 75 mg BID
30-60	75 - 300	BID	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y tomar un cuarto 37.5 mg BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 37,5 mg BID
15-30	37.5 - 150	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y la dosis puede ser titulada en 37,5 mg (1 cuarto) QD	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y la dosis puede ser titulada en 18,75 mg (1 cuarto) BID o 37,5 mg (2 cuartos) QD
< 15	25-75	QD	NA	NA
NA: No Aplicable				

TID = Tres veces al día

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

Neuralgia postherpética:

Inicialmente, 150 mg al día (75 mg dos veces al día). Aumentar la dosis de 300 mg diarios dentro de una semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. La dosis de mantenimiento recomendada es de 150-300 mg al día dividida en 2 o 3 dosis. Puede aumentar la dosis hasta 600 mg al día (administrado en 2 o 3 dosis divididas) en aquellos que toleran el fármaco pero no experimentan alivio adecuado del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con pregabalina 300 mg al día. Debido al riesgo de los efectos adversos dependientes de la dosis y mayores tasas de discontinuación del tratamiento secundario con los efectos adversos, la dosis de reserva superior a 300 mg diarios para aquellos que tienen dolor continuo y toleran la dosis diaria de 300 mg.

Tabla 4

Acta No. 27 de 2014

Página 402 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Parámetro de dosificación	Neuralgia postherpética	Pregabalina 150 mg tableta ranurada GRT aplicable	Pregabalina 75 mg tableta ranurada GRT aplicable
Dosis inicial diaria	75 mg 2 veces al día (150 mg/d)	Partir la tableta en 2 partes y tomar 75 mg BID	1 tableta BID
Dosis diaria máxima	600 mg/d	Tomar 2 tabletas de 150 mg BID	Tomar 4 tabletas BID

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 150 mg dos veces al día (150 a 300 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 ml/min. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día. La dosis puede aumentarse a 300 mg/día dentro de 1 semana basada en la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3 descrita previamente. Para dosis promedio de 300 mg/día ajustar dosis como se indica en la siguiente tabla (Tabla 5).

Tabla 5

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria total de promedio de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT dosis promedio	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT dosis promedio
≥ 60	300	BID	Tomar 1 tableta de 150 mg BID	2 Tablet de 75 mg BID
30-60	150	BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 tableta de 75 mg BID
15-30	75	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y tomar 37,5 mg BID o partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 37,5 mg BID o tomar 1 tableta de 75 mg QD
< 15	25-50	QD	Partir la tableta por la ranura en 4 partes y tomar 37,5 mg QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 37,5 mg QD

TID = Tres veces al día

Acta No. 27 de 2014

Página 403 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

*** La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados**

Manejo de la Fibromialgia:

La dosis recomendada de pregabalina para la fibromialgia es de 300 a 450 mg/día. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de 1 semana con base en la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con 300 mg/día pueden aumentar aún más a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Aunque pregabalina también se estudió a 600 mg/día, no hay evidencia de que esta dosis confiere beneficio adicional y esta dosis fue menos bien tolerada. En vista de las reacciones adversas dependientes de la dosis, no se recomiendan dosis superiores a 450 mg/día.

Tabla 6

Parámetro de dosificación	Fibromialgia	Pregabalina 150 mg tableta ranurada GRT aplicable	Pregabalina 75 mg tableta ranurada GRT aplicable
Dosis inicial diaria	75 mg 2 veces al día (150 mg/d)	Partir la tableta en 2 partes y tomar 75 mg BID	1 tableta BID
Dosis diaria máxima	450 mg/d	Una tableta de 150 mg 3 veces al día	2 tabletas de 75 mg 3 veces al día

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 225 mg dos veces al día o 150 mg tres veces al día (150 a 450 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 ml/min. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3 descrita previamente. Para dosis máxima de 450 mg/día ajustar dosis como se indica en la siguiente tabla (Tabla 7)

Tabla 7

Depuración de creatinina(mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT
≥ 60	450	BID o TID	Tomar 1 tableta de 150 mg TID	2 Tabletas de 75 mg TID
30-60	225	BID o TID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg TID	1 tableta de 75 mg TID
15-30	100-150	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 tableta de 75 mg BID
< 15	50-75	QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg QD	1 tableta de 75 mg QD

TID = Tres veces al día

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en la toma indicada en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

Dolor neuropático asociado con lesiones de la médula espinal:

El rango de dosis recomendada de pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático asociado con lesiones de la médula espinal es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) dentro de 1 semana sobre la base de la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan alivio suficiente del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran pregabalina se pueden tratar con un máximo de 300 mg dos veces al día.

Tabla 8

Parámetro de dosificación	Dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal	Pregabalina 150 mg tableta ranurada GRT aplicable	Pregabalina 75 mg tableta ranurada GRT aplicable
Dosis inicial diaria	75 mg 2 veces al día (150 mg/d)	Partir la tableta en 2 partes y tomar 75 mg BID	1 tableta BID
Dosis diaria máxima	600 mg/d	Dos tabletas de 150 mg BID	Cuatro tabletas de 75 mg BID

Para esta indicación utilice la siguiente tabla en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis recomendada de pregabalina es de 75 a 300 mg dos veces al día (150 a 600 mg/día) en pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 ml/min según la tolerabilidad y eficacia. Empiece la dosificación a 75 mg dos veces al día. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3 descrita previamente. Para dosis máxima de 600 mg/día ajustar dosis como se indica en la siguiente tabla (Tabla 9)

Tabla 9

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*	Régimen de dosis	Pregabalina tableta ranurada de 150 mg GRT	Pregabalina tableta ranurada de 75 mg GRT
≥ 60	600	BID o TID	Tomar 2 tabletas de 150 mg BID	4 Tabletas de 75 mg BID
30-60	300	BID o TID	Tomar 1 tableta de 150 mg BID	2 tabletas de 75 mg BID
15-30	150	QD o BID	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg BID	1 tableta de 75 mg BID
< 15	75	QD	Partir la tableta por la ranura en 2 partes y tomar 75mg QD	1 tableta de 75 mg QD

TID = Tres veces al día

BID = Dos veces al día

QD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en la toma indicada en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

El propósito de la tabla busca presentar recomendaciones, más se aclara que esta tableta solo puede ser partida de acuerdo a la prescripción médica y de acuerdo a la dosificación propuesta por el médico

Acta No. 27 de 2014

Página 406 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Con base en el régimen de dosificación propuesto, se puede asumir que pregabalina puede ser titulada hasta 600 mg/día máximo y debe iniciarse con 75 mg BID en la mayoría de las indicaciones.

El comprimido de 150 mg se puede partir en 4 partes máximo y cada parte tendrá 37,5 mg que pueden ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal como se mostró anteriormente.

Pacientes Pediátricos (12 a 17 años)

Trastornos convulsivos:

Pueden recibir la misma dosis que los pacientes adultos.

Dolor neuropático:

No está establecida.

Posología:

Tabla 10

Adultos	<u>Trastornos convulsivos</u> = Convulsiones Parciales	Inicialmente, 75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día (dosis inicial no debe exceder de 150 mg al día). Aumentar la dosis hasta un máximo de 600 mg diario, basado en la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.
	<u>Dolor Neuropático</u> Neuralgia posherpética	Inicialmente, 150 mg al día (75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día). Aumentar la dosis de 300 mg diarios dentro de una semana con base en la eficacia y la tolerabilidad.
	<u>Dolor Neuropático</u> Neuropatía diabética	Inicialmente, 150 mg diarios en 3 dosis divididas (50 mg 3 veces al día); aumentar la dosis dentro de una semana hasta un máximo de 300 mg al día (administrados en 3 dosis divididas), basado en la eficacia y la tolerabilidad.
	<u>Fibromialgia</u>	Inicialmente, 150 mg al día (75 mg dos veces al día). Aumentar la dosis de 300 mg al día (150 mg dos veces al día) dentro de una semana basado en la eficacia y la tolerabilidad. Dosis de mantenimiento recomendada es de 300 – 450 mg diarios.
Pediátricos (12-17 años)	<u>Trastornos convulsivos</u> = Convulsiones Parciales	Inicialmente, 75 mg dos veces al día o 50 mg 3 veces al día (dosis inicial no debe exceder de 150 mg al día). Aumentar la dosis hasta un máximo de 600 mg diario, basado en la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.

Tabla Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

Acta No. 27 de 2014

Página 407 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Para ajustar la dosis revisar las tablas descritas previamente.

Inicio a dosis mínima ajustar dosis como se describe en la Tabla 3.

Para dosis máxima de 600 mg/día ajustar dosis como se indica en la Tabla 9

Nuevas Indicaciones:

- Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad.
- Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.
- Tratamiento del dolor neuropático central en adultos.
- Manejo de fibromialgia.
- Manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

3.1.9.9. CERVARIX VACUNA

Expediente : 19981555
Radicado : 2014134555
Fecha : 2014/10/17
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición: Cada jeringa prellenada o vial por 0,5 mL contiene L1 del virus del papiloma humano tipo 16 20 µg, L1 del virus del papiloma humano TIPO 18 20 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Cervarix esta indicado para mujeres de 10 a 45 años de edad para la prevención de infecciones persistentes y lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix, causadas por el virus del papiloma humano (VPH) oncogénico serotipos 16 y 18.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra el virus del papiloma humano.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de otra información farmacológica
- Inserto versión GDS023/IPI018 (27/May/2014)
- Información para prescribir versión GDS023/IPI018 (27/May/2014)

Nueva Dosificación

El programa de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera inyección	Inmunización y programa
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis* o Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**
A partir de los 15 años	Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

**Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional.

Cervarix se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea.

Información farmacológica:

Acta No. 27 de 2014

Página 409 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se ha evaluado en ratas el efecto de Cervarix™ en la supervivencia y en el desarrollo del embrión - feto, en efectos perinatales y posnatales. Dichos estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Los datos de mujeres embarazadas recopilados en ensayos clínicos, registros de embarazos y estudios epidemiológicos no sugieren que la vacunación con Cervarix™ altera el riesgo de resultados anómalos en recién nacidos, tales como defectos de nacimiento. Los datos son insuficientes para concluir si la vacunación con Cervarix™ afecta o no el riesgo de aborto espontáneo.

Se les recomienda a las mujeres embarazadas o que estén intentando quedar embarazadas posponer la vacunación hasta después del término del embarazo.

Lactancia:

No se ha evaluado, en estudios clínicos, el efecto en los lactantes cuyas madres recibieron Cervarix™ durante el periodo de lactancia.

Cervarix™ podrá emplearse durante el período de lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen a los posibles riesgos.

Los datos serológicos sugieren la transferencia de anticuerpos anti-VP16 y anti-VP18 a través de la leche durante el período de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche materna humana.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra el virus del papiloma, J07BM02

Mecanismo de acción:

Se ha demostrado que la infección persistente con tipos oncogénicos de VPH es responsable de casi todos los casos de cáncer cervicouterino en el mundo.

Cervarix™ es una vacuna recombinante no infecciosa preparada usando las partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína principal L1 de la cápside de los VPH oncogénicos tipos 16 y 18. Ya que las VLP no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse u ocasionar enfermedades. En estudios animales se ha demostrado que la eficacia de las vacunas basadas en VLP de L1 está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral y memoria inmune mediada por células.

Acta No. 27 de 2014

Página 410 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

CervarixTM tiene un adyuvante AS04, el que en estudios clínicos ha demostrado que induce una respuesta inmune superior y de mayor duración que la inducida por los mismos antígenos conteniendo sólo sal de aluminio $[Al(OH)_3]$ como adyuvante.

El cáncer de cérvix invasivo incluye al carcinoma cervical escamoso (84%) y al adenocarcinoma (16%, hasta 20% en los países desarrollados con programas de tamizaje).

El VPH-16 y el VPH-18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix y el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV 2/3) y vaginal (NIVa 2/3) de grado alto relacionados con el VPH en todas las regiones del mundo. Otros tipos oncogénicos del VPH (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) pueden también causar cánceres genitales.

Los 4 tipos más comunes de VPH identificados en el carcinoma cervical escamoso (aproximadamente 76%) y en el adenocarcinoma (aproximadamente 91%) son los VPH-16, -18, -45 y -31.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune):

La administración de una dosis adicional de la vacuna tras una media de 6.8 años después de la primera vacunación provocó una respuesta inmune anamnésica frente a VPH-16 y VPH-18 (por ELISA y el ensayo de neutralización basado en pseudovirión) en el día 7. Un mes después de esta dosis de exposición, los títulos medios geométricos (GMT, por su sigla en inglés) excedieron los observados un mes después del esquema de vacunación primaria.

Con ELISA, también se observó una respuesta anamnésica para los tipos relacionados-VPH-31 y VPH-45.

Eficacia profiláctica:

Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años:

La eficacia de CervarixTM se evaluó en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, con grupo de control (HPV-001/007 y HPV-008) que incluyeron a un total de 19.778 mujeres de edades entre 15 y 25 años al momento de la inclusión.

El ensayo clínico HPV-001/007 se realizó en Norteamérica y Latinoamérica. En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasilera del estudio 001/007. Los criterios de inclusión al estudio fueron: negativos para ADN de VPH oncogénico (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) en muestras cervicales, seronegativas para anticuerpos contra VPH-16 y VPH-18, y

citología normal. Estas características son representativas de una población que se supone no había sido expuesta a infección previa por los tipos oncogénicos del VPH antes de la vacunación.

El ensayo clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia del Pacífico y Australia. Se obtuvieron muestras prevacunación para pruebas de ADN de VPH oncogénico (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) y para pruebas de anticuerpos séricos contra VPH-16 y al VPH-18. Las mujeres fueron vacunadas independientemente de la citología inicial, del estatus del VPH serológico y del ADN viral. Estas características son representativas de una población que incluye mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH.

Al igual que con cualquier ensayo de eficacia profiláctica, las mujeres inicialmente infectadas por un tipo de VPH en particular no fueron elegibles para la valoración de eficacia correspondiente a ese tipo.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 2 y 3 (NIC2+), se usó como un marcador subrogado de cáncer de cérvix en los ensayos clínicos.

Se demostró también que la infección persistente que duraba al menos 6 meses, era un marcador subrogado relevante para el cáncer de cérvix. Aunque la NIC grado 1 no es un marcador subrogado para cáncer de cérvix, estas lesiones requieren seguimiento médico.

Eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 en mujeres sin exposición previa a los tipos oncogénicos del VPH (estudios HPV-001/007/023):

En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para criterios de valoración histológica asociados con el VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18) que se observaron en el estudio HPV-001/007 (Cohorte Total, es decir, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Tabla 1: Eficacia de la vacuna contra las lesiones NIC2+ y NIC1+ asociadas con el VPH-16/18

Criterio de valoración de VPH-16/18	Cervarix™ N = 481	Control (Sal de aluminio) N = 470	% Eficacia (IC 95%)
Número de casos			
NIC2+ ⁽¹⁾	0	9	100% (51.3;100)
NIC1+ ⁽²⁾	0	15	100% (73.4;100)
⁽¹⁾ neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y lesiones de grado superior			
⁽²⁾ neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 y lesiones de grado superior			

La eficacia contra anomalías citológicas por el VPH-16/18 fue de 96.7% (IC 95%: 87.3; 99.6).

La eficacia contra la infección persistente por el VPH-16/18 fue de 98.2% (IC 95%: 89.5;100) y de 96.9% (IC 95%: 81.4;99.9) en base a una definición de 6 meses y de 12 meses, respectivamente.

En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos (N=437) hasta 9.4 años (aproximadamente 113 meses) después de la dosis uno. No se presentaron nuevos casos de infección ni lesiones histopatológicas asociadas con el VPH-16/18 en el grupo de la vacuna. En el grupo que recibió placebo, se observaron 4 casos de infección persistente de 6 meses, 1 caso de infección persistente de 12 meses y 1 caso de NIC1+ asociada con el VPH-16/18.

En el análisis combinado descriptivo de los estudios HPV-001/007/023, la eficacia contra la incidencia del VPH-16/18 y la infección persistente de 6 meses fue del 91.0% (IC 95%: 80.3; 96.5) y del 96.8% (IC 95%: 80.4;99.9), respectivamente. A pesar de evidencia de una exposición continua a infecciones por el VPH como se observa en el grupo de control, no hay signos de disminución de la protección en las mujeres vacunadas.

Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH (estudio HPV-008):

Eficacia profiláctica contra VPH-16/18 en mujeres sin exposición previa al VPH-16 y/o VPH-18:

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte de Acuerdo al Protocolo (cohorte According to Protocol (ATP)): que incluyó a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante de VPH en el punto de tiempo del mes 0 y al mes 6) y en la Cohorte Total Vacunada 1 (Total Vaccinated Cohort-1 (TVC-1)): que incluyó a las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante del VPH al mes 0. Ambas cohortes incluyeron mujeres con citología normal o de bajo grado al inicio y sólo se excluyeron a mujeres con citología de alto grado (0.5%).

Además, se efectuaron análisis de eficacia en la Cohorte Total Vacunada (TVC) más amplia y en el grupo sin infección previa de la TVC.

En el estudio HPV-008, aproximadamente un 26% de las mujeres tuvieron evidencia de infección actual y/o previa por el VPH-16/18 y menos del 1% de las mujeres, al inicio, eran ADN positivas para ambos tipos de VPH 16 y 18.

El análisis final del estudio HPV-008 fue realizado en función de los eventos, es decir que se realizó cuando se acumularon al menos 36 casos de NIC2+ asociados con el

VPH-16/18 en la cohorte ATP. La media de duración del seguimiento fue de aproximadamente 39 meses después de la dosis uno.

El análisis de conclusión del estudio se realizó al final del período de seguimiento de 4-años (es decir, 48 meses después de la dosis uno) e incluyó a todos los sujetos de la Cohorte Total Vacunada (TVC).

En el análisis especificado por el protocolo, la eficacia de la vacuna contra las NIC1+ y NIC2+ asociadas con el VPH-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

Investigaciones posteriores identificaron que varios casos de NIC1+, NIC2+ y de NIC3+ incluían varios tipos oncogénicos del VPH en la lesión. Con el objeto de distinguir el (los) tipo(s) de VPH que más probablemente eran responsables de una lesión, del (de los) tipo(s) sólo temporalmente asociado(s) a la lesión, se aplicó una asignación del tipo de VPH (análisis exploratorio). La asignación del tipo de VPH consideró los tipos de VPH detectados por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, en adición a los tipos detectados en la lesión. En base a esta asignación del tipo de VPH, el análisis excluyó los casos (en el grupo de la vacuna y en el grupo de control) que no fueron considerados que estuviesen causalmente asociados con las infecciones por el VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio.

En la Tabla 2 se presentan los resultados observados en ambos análisis (es decir, el análisis especificado por el protocolo y el de asignación del tipo de VPH).

Tabla 2: Eficacia de la vacuna contra las NIC1+, NIC2+ y NIC3+ asociadas con los VPH-16/18

Criterio de valoración de VPH-16/18		Análisis final del estudio					Análisis de conclusión del estudio				
		Cervarix TM		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	Cervarix TM		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
Análisis especificado por el protocolo (ATP y TVC-1)											
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	734 4	2	7312	10	80.0% (0.3;98.1)	7338	2	7305	24	91.7% (66.6;99.1)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	2	8080	22	90.9% (60.8;99.1)	8068	2	8103	40	95.0% (80.7;99.4)
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	734 4	4	7312	56	92.9% (79.9;98.3)	7338	5	7305	97	94.9% (87.7;98.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	5	8080	91	94.5% (86.2;98.4)	8068	6	8103	135	95.6% (90.1;98.4)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	734 4	8	7312	96	91.7% (82.4;96.7)	7338	12	7305	165	92.8% (87.1;96.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	11	8080	135	91.8% (84.5;96.2)	8068	15	8103	210	92.9% (88.0;96.1)
Asignación del tipo de VPH (análisis exploratorio) (ATP y TVC-1)											
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	734 4	0	7312	8	100% (36.4;100)	7338	0	7305	22	100% (81.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	0	8080	20	100% (78.1;100)	8068	0	8103	38	100% (89.8;100)

Acta No. 27 de 2014

Página 414 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

NIC2+	ATP ⁽¹⁾	734 4	1	7312	53	98.1% (88.4;100)	7338	1	7305	92	98.9% (93.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	2	8080	87	97.7% (91.0;99.8)	8068	2	8103	128	98.4% (94.3;99.8)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	734 4	2	7312	90	97.8% (91.4;99.8)	7338	3	7305	154	98.1% (94.3;99.6)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	5	8080	128	96.1% (90.3;98.8)	8068	6	8103	196	97.0% (93.3;98.9)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo

n = número de casos

⁽¹⁾ 3 dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativa en el mes 6, para el tipo relevante de VPH (VPH-16 o VPH-18)

⁽²⁾ al menos una dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas para el tipo relevante de VPH (VPH-16 o VPH-18) en el mes 0

Además, en el momento del análisis final del estudio, se demostró que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las NIC2+ asociadas con el VPH-16 y VPH-18, para cada tipo individual, en ambas cohortes correspondientes a cada análisis.

Asimismo se valoró la eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses y de 12 meses, y las anomalías citológicas ($\geq$ ASCUS) asociadas con el VPH-16/18. La eficacia observada de la vacuna frente a cada criterio de valoración fue estadísticamente significativa en ambas cohortes:

En el momento del análisis final del estudio:

- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (91.5;96.3) en la cohorte ATP y 90.2% (87.3;92.6) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente de 12 meses: 91.4% (86.1;95.0) en la cohorte ATP y 85.3% (79.9;89.4) en la cohorte TVC-1,
- Anomalías citológicas ($\geq$ ASCUS): 89.0% (84.9;92.1) en la cohorte ATP y 86.7% (82.8; 89.8) en la cohorte TVC-1.

En análisis de conclusión del estudio:

- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (92.0;96.1) en la cohorte ATP y 91.0% (88.5;93.0) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente de 12 meses: 92.9% (89.4;95.4) en la cohorte ATP y 88.2% (84.5%; 91.2%) en la cohorte TVC-1,
- Anomalías citológicas ($\geq$ ASCUS): 90.7% (87.8;93.1) en la cohorte ATP y 88.6% (85.6;91.0) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se observó igualmente que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las lesiones NIV1+ (neoplasia intraepitelial vulvar de grado 1 y lesiones de grado superior) o las NIVa1+ (neoplasia intraepitelial vaginal de grado 1 y lesiones de grado superior) asociadas con el VPH-16/18 en ambas cohortes: 80.0% (IC 96.1%: 0.3;98.1) en la cohorte ATP y 83.2% (IC 96.1%: 20.2;98.4) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIV1+ o NIVa1+ asociadas con el VPH-16/18 fue del

75.1% (IC 95%: 22.9; 94.0) en la cohorte ATP y del 77.7% (IC 95%: 32.4;94.5) en la cohorte TVC-1. Hubo 2 casos de NIV2+ o NIVa2+ asociados con VPH-16 o VPH-18 en el grupo de la vacuna y 7 casos en el grupo de control en la cohorte ATP. El estudio no se diseñó con la potencia suficiente como para demostrar una diferencia entre la vacuna y el grupo de control para estos criterios de valoración.

No se observó evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los sujetos eran ADN positivos al inicio del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados antes de la vacunación por uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna se vieron protegidos contra la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH de la vacuna.

Impacto global de la vacuna en la carga de la enfermedad por el VPH:

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia global de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión y estratificada por el estatus de ADN de VPH y sérico iniciales.

En las cohortes TVC y sin infección previa de la cohorte TVC, que incluyeron a todas las mujeres vacunadas, se demostró la eficacia de la vacuna contra las NIC3+, NIC2+ y NIC1+ (Tabla 3). Se demostró asimismo el impacto de CervarixTM en la reducción de la terapia cervical local (Procedimiento de Electroexcisión con Asa, Conización, Cuchillo o Láser) en las mismas cohortes (Tabla 3).

El grupo sin infección previa de la cohorte TVC es un subconjunto de la TVC que incluye mujeres con citología normal, y que eran ADN de VPH negativas para 14 tipos oncogénicos del VPH (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) y seronegativas para el VPH-16 y VPH-18 al inicio del estudio.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión, y sin tener en cuenta el estatus sérico inicial

		Análisis final del estudio					Análisis de conclusión del estudio				
		Cervarix™		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	Cervarix™		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NI C3 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	3	5436	23	87.0% (54.9;97.7)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9;98.7)
	TVC ⁽²⁾	866 7	77	8682	116	33.4% (9.1;51.5)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8;58.7)
NI C2 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	33	5436	110	70.2% (54.7;80.9)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7;74.2)
	TVC ⁽²⁾	866 7	224	8682	322	30.4% (16.4;42.1)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2;42.6)
NI C1 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	106	5436	211	50.1% (35.9;61.4)	5466	174	5452	346	50.3% (40.2;58.8)
	TVC ⁽²⁾	866 7	451	8682	577	21.7% (10.7;31.4)	8694	579	8708	798	27.7% (19.5;35.2)
Te ra pi a ce rvi cal loc al	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	26	5436	83	68.8% (50.0;81.2)	5466	43	5452	143	70.2% (57.8;79.3)
	TVC ⁽²⁾	866 7	180	8682	240	24.7% (7.4;38.9)	8694	230	8708	344	33.2% (20.8;43.7)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
(1) TVC- sin infección previa: incluye todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) con citología normal, y que eran ADN de VPH negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para el VPH-16 y VPH-18 al inicio
(2) TVC: incluye todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Eficacia profiláctica frente a la infección por otros tipos oncogénicos del VPH aparte del VPH-16 y del VPH-18:

En el estudio HPV-008, se evaluó la eficacia de la vacuna frente a 12 tipos oncogénicos del VPH no vacunales (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra las lesiones NIC2+ para todos los tipos combinados del VPH (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), sin incluir los tipos 16 y 18 del VPH, fue de 54.0% (IC 96.1%: 34.0;68.4) en la cohorte ATP y de 46.0% (IC 96.1%: 27.0;60.3) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIC2+ para todos los tipos de VPH combinados, excluidos los tipos 16 y 18

de VPH, fue del 46.8% (IC 95%: 30.7; 59.4) en la cohorte ATP y del 40.8% (IC 95%: 25.5;53.1) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se ha observado una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna frente a la infección persistente de seis meses y frente a las lesiones NIC2+ para los siguientes tipos de VPH individuales:

- Infección persistente de 6 meses: tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.
- NIC2+: tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.
-

En el análisis de conclusión del estudio, se acumularon más casos y se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para los tipos 31, 33, 45 y 51 de VPH, tanto para la infección persistente de 6 meses como para las NIC2+ en las cohortes ATP y TVC-1. Para las NIC2+, también se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para el tipo 39 de VPH en la cohorte ATP y para el tipo 66 de VPH en la cohorte TVC-1.

Eficacia clínica en mujeres de 26 años o más:

La eficacia de Cervarix™ se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de fase III (HPV-015), que incluyó un total de 5777 mujeres de 26 años o más. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia del Pacífico y Europa, y permitió la inscripción de mujeres con antecedentes de enfermedad/infección por el VPH. Se efectuó un análisis intermedio cuando todos los sujetos habían completado la visita del mes 48 del estudio.

Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte ATP para la eficacia y en la cohorte TVC.

En la siguiente tabla, se resume la eficacia de la vacuna contra el criterio de valoración primario combinado (infección persistente de 6 meses y/o NIC1+) asociado con el VPH-16/18.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna contra la 6M PI y/o la NIC1+ asociadas con el VPH-16/18 en las cohortes ATP y TVC

Criterio de valoración de VPH-16/18	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix™	Control	% eficacia (IC 97.7%)	Cervarix™	Control	% eficacia (IC 97.7%)
	N=1898	N=1854		N=2772	N=2779	

Acta No. 27 de 2014

Página 418 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

	n	n		n	n	
6M PI y/o NIC1+	7	36	81.1% (52.1; 94.0)	90	158	43.9% (23.9; 59.0)
6M PI y/o NIC1+ (TAA de VPH)	7	36	81.1% (52.1; 94.0)	89	155	43.5% (23.1; 58.7)

N = cantidad de sujetos en cada grupo.

n = cantidad de sujetos que informaron al menos un evento en cada grupo.

TAA de VPH = algoritmo para la asignación del tipo de VPH.

6M PI = infección persistente de 6 meses.

NIC1+ = NIC1, NIC2, NIC3, adenocarcinoma in situ o cáncer de cérvix invasivo.

IC = intervalo de confianza.

(1) 3 dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0, y ADN negativas en el mes 6 para el tipo relevante de VPH (VPH-16 y/o VPH-18).

(2) Al menos una dosis de la vacuna, independientemente del ADN de VPH y el estatus sérico en el mes 0. Incluye el 15% de los sujetos con antecedentes de enfermedad/infección por el VPH.

La eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses fue del 79.1% (IC 97.7% [27.6; 95.9]) para el VPH-31 y del 76.9% (IC 97.7% [18.5; 95.6]) para el VPH-45 en la cohorte ATP.

Inmunogenicidad inducida por la vacuna

La respuesta de anticuerpos a VPH-16 y VPH-18 se determinó usando un ELISA de tipo específico que se ha demostrado está correlacionado estrechamente con los análisis de neutralización (incluyendo el ensayo de neutralización basado en pseudovirión desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de los EE.UU.). En estudios clínicos se ha demostrado la transudación de anticuerpos del suero a la mucosa del cérvix del útero.

Se ha evaluado la inmunogenicidad inducida por las tres dosis de Cervarix™ en más de 5000 mujeres entre los 9 y 55 años.

En estudios clínicos, más del 99% de las participantes inicialmente seronegativas habían seroconvertido a los VPH tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. Los títulos medios geométricos de IgG inducidos por la vacuna (GMT) están muy por encima de los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural). Las mujeres que eran inicialmente seropositivas y las seronegativas alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

Inmunogenicidad en mujeres entre 15 y 25 años:

En el estudio HPV-001/007, se evaluó la respuesta inmune contra VPH-16 y VPH-18 hasta 76 meses después de la primera dosis en mujeres de 15 a 25 años al momento de ser vacunadas. En el estudio HPV-023, esta respuesta inmune continuó siendo

Acta No. 27 de 2014

Página 419 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

evaluada hasta 9.4 años después de la dosis uno, en un subconjunto de la población del estudio HPV-001/007. En el estudio HPV-023, 100% de las mujeres vacunadas fueron seropositivas tanto para VPH-16 como VPH-18 por el método de ELISA o por el ensayo neutralización basado en pseudovirión (PBNA, por su sigla en inglés) hasta 9.4 años después de la primera dosis de la vacuna.

Los títulos medios geométricos (GMT, por su sigla en inglés) de IgG inducidos por la vacuna para VPH-16 y VPH-18 llegaron al máximo al mes 7 y entonces disminuyeron hasta llegar a un nivel estable a partir del mes 18, sin observarse ninguna disminución sustancial adicional hasta el final del período de seguimiento (mes 113). En el mes 113, los GMT para VPH-16 y VPH-18 continúan siendo al menos 10 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural) y el 100% de las mujeres resultaron seropositivas para ambos antígenos.

En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la respuesta observada en el estudio HPV-001/007. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes.

Se extiende la demostración de la eficacia de CervarixTM en mujeres de 15 a 25 años a otros grupos de edad:

En un análisis combinado (HPV-029, -030 y -048), el 99.7% y el 100% de las niñas de 9 años de edad presentaron seroconversión a los tipos 16 y 18 del VPH, respectivamente, después de la tercera dosis (al mes 7) con GMT al menos 1.4 veces y 2.4 veces más altos que los de las mujeres entre los 10 y 14 años y entre los 15 y 25 años, respectivamente.

En dos estudios clínicos (HPV-012 y -013) hechos con niñas de entre 10 y 14 años, todas las participantes se seroconvirtieron a VPH tipos 16 y 18 después de la tercera dosis (al mes 7) con GMT al menos 2 veces más altos que los de mujeres entre los 15 y 25 años.

En un estudio clínico en curso (HPV-070) que se lleva a cabo en niñas de 9 a 14 años que reciben un programa de vacunación de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses), todas las participantes se seroconvirtieron a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. Se demostró que la respuesta inmunitaria después de 2 dosis en mujeres de 9 a 14 años no era inferior a la respuesta inmunitaria después de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años.

La eficacia de *Cervarix*TM se infiere sobre la base de los datos de inmunogenicidad observados en las niñas de 9 a 14 años de edad que fueron vacunadas.

Inmunogenicidad en mujeres de 26 años o más:

En el estudio de fase III (VPH-015) realizado en mujeres de 26 años o más, en el momento de evaluación a los 48 meses, es decir, 42 meses después de completar todo el ciclo de vacunación, el 100% y el 99.4% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18, respectivamente. Los títulos de anticuerpos tuvieron su valor máximo en el mes 7, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18 y se estabilizaron hasta alcanzar una meseta al mes 48.

En otro estudio clínico (HPV-014) realizado en mujeres de entre 26 y 55 años (N = 362), todas las participantes fueron seropositivas para los tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). Las GMT fueron menores en esta población, en comparación con las mujeres de 15 a 25 años. Sin embargo, todas las participantes permanecieron seropositivas para el VPH-16 y todas, excepto una, permanecieron seropositivas para el VPH-18 a lo largo de la fase de seguimiento (hasta el mes 48) y mantuvieron niveles de anticuerpos en un orden de magnitud por encima de los que se encuentran después de la infección natural.

Comparación de la inmunogenicidad de *Cervarix*TM y Gardasil en mujeres de 18 a 45 años de edad:

En un estudio comparativo de no inferioridad con Gardasil (estudio HPV-010) en mujeres de 18-45 años se demostró la no inferioridad de la respuesta inmunitaria provocada por *Cervarix*TM para los anticuerpos neutralizantes contra el VPH-16 y el VPH-18 en todas las cohortes etarias hasta tres años después de la primera vacunación (Tabla 5).

Tabla 5: Evaluación de no inferioridad* en términos de los títulos de anticuerpos neutralizantes entre *Cervarix*TM y Gardasil para el VPH-16 y el VPH-18 en el mes 7 y en el mes 36 (ATP) en el estudio HPV-010

		Edad (años)	<i>Cervarix</i> TM		Gardasil		Tasa GMT <i>Cervarix</i> TM /Gardasil IC del 97,6% en el mes 7 IC del 95% en el mes 36
			N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	
Mes 7	VPH-16	18-26	104	36791.8	103	10053.1	3.66 (2.56; 5.23)
		27-35	90	23907.9	85	4958.4	4.82 (3.28; 7.09)
		36-45	96	17301.5	83	7634.4	2.27 (1.52; 3.39)
	VPH-18	18-26	118	16486.9	131	2257.9	7.30 (5.14; 10.37)
		27-35	102	9501.6	101	1043.0	9.11 (6.01; 13.82)

Acta No. 27 de 2014

Página 421 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Mes 36	VPH-16	36-45	110	9845.5	91	1438.8	6.84 (4.59; 10.19)
		18-26	60	3844.7	62	653.2	5.89 (3.69; 9.39)
		27-35	63	1897.6	49	501.7	3.78 (2.39; 5.98)
	VPH-18	36-45	61	1794.2	57	823.7	2.18 (1.32; 3.58)
		18-26	64	1593.7	76	127.8	12.47 (7.99; 19.45)
		27-35	75	942.8	61	101.9	9.25 (5.85; 14.64)
		36-45	71	903.5	61	103.2	8.76 (5.34; 14.35)

ED₅₀ = dosis estimada = dilución sérica que da una reducción del 50% de la señal en comparación con un control sin GMT sérica = media geométrica del título de anticuerpos
N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación
Se demostró no inferioridad cuando el límite inferior del IC del 97,6% o del IC del 95% era mayor que 0,5
*También se demostró la superioridad de la respuesta inmunitaria inducida por CervarixTM hasta el mes 36 para los anticuerpos neutralizantes contra el VPH-16 y el VPH-18 en todas las cohortes etarias. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH:

En un estudio clínico realizado en 120 sujetos asintomáticos con VIH positivo de 18 a 25 años de edad (60 sujetos recibieron CervarixTM), todas las participantes fueron seropositivas para el VPH tipo 16 y para el VPH tipo 18 después de la tercera dosis (en el mes 7), y la seropositividad para el VPH tipo 16 y 18 se mantuvo hasta el mes 12. Los GMT son más bajos en esta población que los valores observados en los sujetos VIH negativos, pero la respuesta fue más de quince veces mayor que la respuesta a la infección por el VPH natural, y los niveles de GMT fueron equivalentes o superiores a los niveles con los que se ha demostrado una eficacia sostenida.

Se observó que, en general, CervarixTM es bien tolerado en las mujeres de 18 a 25 años infectadas por el VIH durante un máximo de seis meses después de la última dosis de la vacuna y, durante el período de 12 meses del ensayo, la vacuna no afectó el recuento de linfocitos CD4+, la carga viral de VIH ni el estadio clínico de la infección por el VIH.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de otra información farmacológica

Nueva Dosificación

El programa de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera	Inmunización y programa
-------------------------------	-------------------------

Acta No. 27 de 2014

Página 422 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

inyección	
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis* o Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**
A partir de los 15 años	Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

**Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional.

Cervarix se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea.

Información farmacológica:

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se ha evaluado en ratas el efecto de CervarixTM en la supervivencia y en el desarrollo del embrión - feto, en efectos perinatales y posnatales. Dichos estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Los datos de mujeres embarazadas recopilados en ensayos clínicos, registros de embarazos y estudios epidemiológicos no sugieren que la vacunación con CervarixTM altera el riesgo de resultados anómalos en recién nacidos, tales como defectos de nacimiento. Los datos son insuficientes para concluir si la vacunación con CervarixTM afecta o no el riesgo de aborto espontáneo.

Se les recomienda a las mujeres embarazadas o que estén intentando quedar embarazadas posponer la vacunación hasta después del término del embarazo.

Lactancia:

Acta No. 27 de 2014

Página 423 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se ha evaluado, en estudios clínicos, el efecto en los lactantes cuyas madres recibieron Cervarix™ durante el periodo de lactancia.

Cervarix™ podrá emplearse durante el período de lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen a los posibles riesgos.

Los datos serológicos sugieren la transferencia de anticuerpos anti-VP16 y anti-VP18 a través de la leche durante el período de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche materna humana.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra el virus del papiloma, J07BM02

Mecanismo de acción:

Se ha demostrado que la infección persistente con tipos oncogénicos de VPH es responsable de casi todos los casos de cáncer cervicouterino en el mundo.

Cervarix™ es una vacuna recombinante no infecciosa preparada usando las partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína principal L1 de la cápside de los VPH oncogénicos tipos 16 y 18. Ya que las VLP no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse u ocasionar enfermedades. En estudios animales se ha demostrado que la eficacia de las vacunas basadas en VLP de L1 está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral y memoria inmune mediada por células.

Cervarix™ tiene un adyuvante AS04, el que en estudios clínicos ha demostrado que induce una respuesta inmune superior y de mayor duración que la inducida por los mismos antígenos conteniendo sólo sal de aluminio $[Al(OH)_3]$ como adyuvante.

El cáncer de cérvix invasivo incluye al carcinoma cervical escamoso (84%) y al adenocarcinoma (16%, hasta 20% en los países desarrollados con programas de tamizaje).

El VPH-16 y el VPH-18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix y el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV 2/3) y vaginal (NIVa 2/3) de grado alto relacionados con el VPH en todas las regiones del mundo. Otros tipos oncogénicos del VPH (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) pueden también causar cánceres genitales.

Los 4 tipos más comunes de VPH identificados en el carcinoma cervical escamoso (aproximadamente 76%) y en el adenocarcinoma (aproximadamente 91%) son los VPH-16, -18, -45 y -31.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune):

La administración de una dosis adicional de la vacuna tras una media de 6.8 años después de la primera vacunación provocó una respuesta inmune anamnésica frente a VPH-16 y VPH-18 (por ELISA y el ensayo de neutralización basado en pseudovirión) en el día 7. Un mes después de esta dosis de exposición, los títulos medios geométricos (GMT, por su sigla en inglés) excedieron los observados un mes después del esquema de vacunación primaria.

Con ELISA, también se observó una respuesta anamnésica para los tipos relacionados- VPH-31 y VPH-45.

Eficacia profiláctica:

Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años:

La eficacia de Cervarix™ se evaluó en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, con grupo de control (HPV-001/007 y HPV-008) que incluyeron a un total de 19.778 mujeres de edades entre 15 y 25 años al momento de la inclusión.

El ensayo clínico HPV-001/007 se realizó en Norteamérica y Latinoamérica. En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasilera del estudio 001/007. Los criterios de inclusión al estudio fueron: negativos para ADN de VPH oncogénico (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) en muestras cervicales, seronegativas para anticuerpos contra VPH-16 y VPH-18, y citología normal. Estas características son representativas de una población que se supone no había sido expuesta a infección previa por los tipos oncogénicos del VPH antes de la vacunación.

El ensayo clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia del Pacífico y Australia. Se obtuvieron muestras prevacunación para pruebas de ADN de VPH oncogénico (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) y para pruebas de anticuerpos séricos contra VPH-16 y al VPH-18. Las mujeres fueron vacunadas independientemente de la citología inicial, del estatus del VPH serológico y del ADN viral. Estas características son representativas de una población que incluye mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH.

Al igual que con cualquier ensayo de eficacia profiláctica, las mujeres inicialmente infectadas por un tipo de VPH en particular no fueron elegibles para la valoración de eficacia correspondiente a ese tipo.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 2 y 3 (NIC2+), se usó como un marcador subrogado de cáncer de cérvix en los ensayos clínicos.

Se demostró también que la infección persistente que duraba al menos 6 meses, era un marcador subrogado relevante para el cáncer de cérvix. Aunque la NIC grado 1 no es un marcador subrogado para cáncer de cérvix, estas lesiones requieren seguimiento médico.

Eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 en mujeres sin exposición previa a los tipos oncogénicos del VPH (estudios HPV-001/007/023):

En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para criterios de valoración histológica asociados con el VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18) que se observaron en el estudio HPV-001/007 (Cohorte Total, es decir, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Tabla 1: Eficacia de la vacuna contra las lesiones NIC2+ y NIC1+ asociadas con el VPH-16/18

Criterio de valoración de VPH-16/18	Cervarix ^T N = 481	Control (Sal de aluminio) N = 470	% Eficacia (IC 95%)
	Número de casos		
NIC2+ ⁽¹⁾	0	9	100% (51.3;100)
NIC1+ ⁽²⁾	0	15	100% (73.4;100)
⁽¹⁾ neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y lesiones de grado superior			
⁽²⁾ neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 y lesiones de grado superior			

La eficacia contra anomalías citológicas por el VPH-16/18 fue de 96.7% (IC 95%: 87.3; 99.6).

La eficacia contra la infección persistente por el VPH-16/18 fue de 98.2% (IC 95%: 89.5;100) y de 96.9% (IC 95%: 81.4;99.9) en base a una definición de 6 meses y de 12 meses, respectivamente.

En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos (N=437) hasta 9.4 años (aproximadamente 113 meses) después de la dosis uno. No se presentaron nuevos casos de infección ni lesiones histopatológicas asociadas con el VPH-16/18 en el grupo de la vacuna. En el grupo que recibió placebo, se observaron 4 casos de infección persistente de 6 meses, 1 caso de infección persistente de 12 meses y 1 caso de NIC1+ asociada con el VPH-16/18.

En el análisis combinado descriptivo de los estudios HPV-001/007/023, la eficacia contra la incidencia del VPH-16/18 y la infección persistente de 6 meses fue del 91.0% (IC 95%: 80.3; 96.5) y del 96.8% (IC 95%: 80.4;99.9), respectivamente. A pesar de evidencia de una exposición continua a infecciones por el VPH como se observa en el grupo de control, no hay signos de disminución de la protección en las mujeres vacunadas.

Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH (estudio HPV-008):

Eficacia profiláctica contra VPH-16/18 en mujeres sin exposición previa al VPH-16 y/o VPH-18:

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte de Acuerdo al Protocolo (cohorte According to Protocol (ATP)): que incluyó a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante de VPH en el punto de tiempo del mes 0 y al mes 6) y en la Cohorte Total Vacunada 1 (Total Vaccinated Cohort-1 (TVC-1)): que incluyó a las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante del VPH al mes 0. Ambas cohortes incluyeron mujeres con citología normal o de bajo grado al inicio y sólo se excluyeron a mujeres con citología de alto grado (0.5%).

Además, se efectuaron análisis de eficacia en la Cohorte Total Vacunada (TVC) más amplia y en el grupo sin infección previa de la TVC.

En el estudio HPV-008, aproximadamente un 26% de las mujeres tuvieron evidencia de infección actual y/o previa por el VPH-16/18 y menos del 1% de las mujeres, al inicio, eran ADN positivas para ambos tipos de VPH 16 y 18.

El análisis final del estudio HPV-008 fue realizado en función de los eventos, es decir que se realizó cuando se acumularon al menos 36 casos de NIC2+ asociados con el VPH-16/18 en la cohorte ATP. La media de duración del seguimiento fue de aproximadamente 39 meses después de la dosis uno.

El análisis de conclusión del estudio se realizó al final del período de seguimiento de 4-años (es decir, 48 meses después de la dosis uno) e incluyó a todos los sujetos de la Cohorte Total Vacunada (TVC).

En el análisis especificado por el protocolo, la eficacia de la vacuna contra las NIC1+ y NIC2+ asociadas con el VPH-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

Investigaciones posteriores identificaron que varios casos de NIC1+, NIC2+ y de NIC3+ incluían varios tipos oncogénicos del VPH en la lesión. Con el objeto de

distinguir el (los) tipo(s) de VPH que más probablemente eran responsables de una lesión, del (de los) tipo(s) sólo temporalmente asociado(s) a la lesión, se aplicó una asignación del tipo de VPH (análisis exploratorio). La asignación del tipo de VPH consideró los tipos de VPH detectados por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, en adición a los tipos detectados en la lesión. En base a esta asignación del tipo de VPH, el análisis excluyó los casos (en el grupo de la vacuna y en el grupo de control) que no fueron considerados que estuviesen causalmente asociados con las infecciones por el VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio.

En la Tabla 2 se presentan los resultados observados en ambos análisis (es decir, el análisis especificado por el protocolo y el de asignación del tipo de VPH).

Tabla 2: Eficacia de la vacuna contra las NIC1+, NIC2+ y NIC3+ asociadas con los VPH-16/18

Criterio de valoración de VPH-16/18		Análisis final del estudio					Análisis de conclusión del estudio				
		Cervarix TM		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	Cervarix TM		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
Análisis especificado por el protocolo (ATP y TVC-1)											
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	734 4	2	7312	10	80.0% (0.3;98.1)	7338	2	7305	24	91.7% (66.6;99.1)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	2	8080	22	90.9% (60.8;99.1)	8068	2	8103	40	95.0% (80.7;99.4)
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	734 4	4	7312	56	92.9% (79.9;98.3)	7338	5	7305	97	94.9% (87.7;98.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	5	8080	91	94.5% (86.2;98.4)	8068	6	8103	135	95.6% (90.1;98.4)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	734 4	8	7312	96	91.7% (82.4;96.7)	7338	12	7305	165	92.8% (87.1;96.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	11	8080	135	91.8% (84.5;96.2)	8068	15	8103	210	92.9% (88.0;96.1)
Asignación del tipo de VPH (análisis exploratorio) (ATP y TVC-1)											
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	734 4	0	7312	8	100% (36.4;100)	7338	0	7305	22	100% (81.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	0	8080	20	100% (78.1;100)	8068	0	8103	38	100% (89.8;100)
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	734 4	1	7312	53	98.1% (88.4;100)	7338	1	7305	92	98.9% (93.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	2	8080	87	97.7% (91.0;99.8)	8068	2	8103	128	98.4% (94.3;99.8)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	734 4	2	7312	90	97.8% (91.4;99.8)	7338	3	7305	154	98.1% (94.3;99.6)
	TVC-1 ⁽²⁾	804 0	5	8080	128	96.1% (90.3;98.8)	8068	6	8103	196	97.0% (93.3;98.9)
N = número de sujetos incluidos en cada grupo n = número de casos (1)3 dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativa en el mes 6, para el tipo relevante de VPH (VPH-16 o VPH-18) (2) al menos una dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas para el tipo relevante de VPH (VPH-16 o VPH-18) en el mes 0											

Además, en el momento del análisis final del estudio, se demostró que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las NIC2+ asociadas con el VPH-16 y VPH-18, para cada tipo individual, en ambas cohortes correspondientes a cada análisis.

Asimismo se valoró la eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses y de 12 meses, y las anomalías citológicas ($\geq$ ASCUS) asociadas con el VPH-16/18. La eficacia observada de la vacuna frente a cada criterio de valoración fue estadísticamente significativa en ambas cohortes:

En el momento del análisis final del estudio:

- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (91.5;96.3) en la cohorte ATP y 90.2% (87.3;92.6) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente de 12 meses: 91.4% (86.1;95.0) en la cohorte ATP y 85.3% (79.9;89.4) en la cohorte TVC-1,
- Anomalías citológicas ($\geq$ ASCUS): 89.0% (84.9;92.1) en la cohorte ATP y 86.7% (82.8; 89.8) en la cohorte TVC-1.

En análisis de conclusión del estudio:

- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (92.0;96.1) en la cohorte ATP y 91.0% (88.5;93.0) en la cohorte TVC-1,
- Infección persistente de 12 meses: 92.9% (89.4;95.4) en la cohorte ATP y 88.2% (84.5%; 91.2%) en la cohorte TVC-1,
- Anomalías citológicas ($\geq$ ASCUS): 90.7% (87.8;93.1) en la cohorte ATP y 88.6% (85.6;91.0) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se observó igualmente que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las lesiones NIV1+ (neoplasia intraepitelial vulvar de grado 1 y lesiones de grado superior) o las NIVa1+ (neoplasia intraepitelial vaginal de grado 1 y lesiones de grado superior) asociadas con el VPH-16/18 en ambas cohortes: 80.0% (IC 96.1%: 0.3;98.1) en la cohorte ATP y 83.2% (IC 96.1%: 20.2;98.4) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIV1+ o NIVa1+ asociadas con el VPH-16/18 fue del 75.1% (IC 95%: 22.9; 94.0) en la cohorte ATP y del 77.7% (IC 95%: 32.4;94.5) en la cohorte TVC-1. Hubo 2 casos de NIV2+ o NIVa2+ asociados con VPH-16 o VPH-18 en el grupo de la vacuna y 7 casos en el grupo de control en la cohorte ATP. El estudio no se diseñó con la potencia suficiente como para demostrar una diferencia entre la vacuna y el grupo de control para estos criterios de valoración.

No se observó evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los sujetos eran ADN positivos al inicio del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados antes de la vacunación por uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna se vieron protegidos contra la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH de la vacuna.

Impacto global de la vacuna en la carga de la enfermedad por el VPH:

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia global de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión y estratificada por el estatus de ADN de VPH y sérico iniciales.

En las cohortes TVC y sin infección previa de la cohorte TVC, que incluyeron a todas las mujeres vacunadas, se demostró la eficacia de la vacuna contra las NIC3+, NIC2+ y NIC1+ (Tabla 3). Se demostró asimismo el impacto de Cervarix™ en la reducción de la terapia cervical local (Procedimiento de Electroexcisión con Asa, Conización, Cuchillo o Láser) en las mismas cohortes (Tabla 3).

El grupo sin infección previa de la cohorte TVC es un subconjunto de la TVC que incluye mujeres con citología normal, y que eran ADN de VPH negativas para 14 tipos oncogénicos del VPH (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) y seronegativas para el VPH-16 y VPH-18 al inicio del estudio.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna independientemente del tipo de ADN de VPH en la lesión, y sin tener en cuenta el estatus sérico inicial

		Análisis final del estudio					Análisis de conclusión del estudio				
		Cervarix™		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	Cervarix™		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NI C3 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	3	5436	23	87.0% (54.9;97.7)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9;98.7)
	TVC ⁽²⁾	866 7	77	8682	116	33.4% (9.1;51.5)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8;58.7)
NI C2 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	33	5436	110	70.2% (54.7;80.9)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7;74.2)
	TVC ⁽²⁾	866 7	224	8682	322	30.4% (16.4;42.1)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2;42.6)
NI C1 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	106	5436	211	50.1% (35.9;61.4)	5466	174	5452	346	50.3% (40.2;58.8)
	TVC ⁽²⁾	866 7	451	8682	577	21.7% (10.7;31.4)	8694	579	8708	798	27.7% (19.5;35.2)
Te ra pi a ce rvi ca l lo ca l	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	544 9	26	5436	83	68.8% (50.0;81.2)	5466	43	5452	143	70.2% (57.8;79.3)
	TVC ⁽²⁾	866 7	180	8682	240	24.7% (7.4;38.9)	8694	230	8708	344	33.2% (20.8;43.7)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
(1) TVC- sin infección previa: incluye todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) con citología normal, y que eran ADN de VPH negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para el VPH-16 y VPH-18 al inicio
(2) TVC: incluye todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Eficacia profiláctica frente a la infección por otros tipos oncogénicos del VPH aparte del VPH-16 y del VPH-18:

En el estudio HPV-008, se evaluó la eficacia de la vacuna frente a 12 tipos oncogénicos del VPH no vacunales (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra las lesiones NIC2+ para todos los tipos combinados del VPH (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), sin incluir los tipos 16 y 18 del VPH, fue de 54.0% (IC 96.1%: 34.0;68.4) en la cohorte ATP y de 46.0% (IC 96.1%: 27.0;60.3) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIC2+ para todos los tipos de VPH combinados, excluidos los tipos 16 y 18 de VPH, fue del 46.8% (IC 95%: 30.7; 59.4) en la cohorte ATP y del 40.8% (IC 95%: 25.5;53.1) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se ha observado una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna frente a la infección persistente de seis meses y frente a las lesiones NIC2+ para los siguientes tipos de VPH individuales:

- Infección persistente de 6 meses: tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.
- NIC2+: tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.
-

En el análisis de conclusión del estudio, se acumularon más casos y se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para los tipos 31, 33, 45 y 51 de VPH, tanto para la infección persistente de 6 meses como para las NIC2+ en las cohortes ATP y TVC-1. Para las NIC2+, también se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para el tipo 39 de VPH en la cohorte ATP y para el tipo 66 de VPH en la cohorte TVC-1.

Eficacia clínica en mujeres de 26 años o más:

La eficacia de Cervarix™ se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de fase III (HPV-015), que incluyó un total de 5777 mujeres de 26 años o más. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia del Pacífico y Europa, y permitió la inscripción de mujeres con antecedentes de enfermedad/infección por el VPH. Se efectuó un análisis intermedio cuando todos los sujetos habían completado la visita del mes 48 del estudio.

Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte ATP para la eficacia y en la cohorte TVC.

En la siguiente tabla, se resume la eficacia de la vacuna contra el criterio de valoración primario combinado (infección persistente de 6 meses y/o NIC1+) asociado con el VPH-16/18.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna contra la 6M PI y/o la NIC1+ asociadas con el VPH-16/18 en las cohortes ATP y TVC

Criterio de valoración de VPH-16/18	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix™	Control	% eficacia (IC 97.7%)	Cervarix™	Control	% eficacia (IC 97.7%)
	N=1898	N=1854		N=2772	N=2779	
	n	n		n	n	
6M PI y/o NIC1+	7	36	81.1% (52.1; 94.0)	90	158	43.9% (23.9; 59.0)
6M PI y/o NIC1+ (TAA de VPH)	7	36	81.1% (52.1; 94.0)	89	155	43.5% (23.1; 58.7)

N = cantidad de sujetos en cada grupo.

n = cantidad de sujetos que informaron al menos un evento en cada grupo.

TAA de VPH = algoritmo para la asignación del tipo de VPH.

6M PI = infección persistente de 6 meses.

NIC1+ = NIC1, NIC2, NIC3, adenocarcinoma in situ o cáncer de cérvix invasivo.

IC = intervalo de confianza.

⁽¹⁾ 3 dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0, y ADN negativas en el mes 6 para el tipo relevante de VPH (VPH-16 y/o VPH-18).

⁽²⁾ Al menos una dosis de la vacuna, independientemente del ADN de VPH y el estatus sérico en el mes 0. Incluye el 15% de los sujetos con antecedentes de enfermedad/infección por el VPH.

La eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses fue del 79.1% (IC 97.7% [27.6; 95.9]) para el VPH-31 y del 76.9% (IC 97.7% [18.5; 95.6]) para el VPH-45 en la cohorte ATP.

Inmunogenicidad inducida por la vacuna

La respuesta de anticuerpos a VPH-16 y VPH-18 se determinó usando un ELISA de tipo específico que se ha demostrado está correlacionado estrechamente con los análisis de neutralización (incluyendo el ensayo de neutralización basado en pseudovirión desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de los EE.UU.). En estudios clínicos se ha demostrado la transudación de anticuerpos del suero a la mucosa del cérvix del útero.

Se ha evaluado la inmunogenicidad inducida por las tres dosis de Cervarix™ en más de 5000 mujeres entre los 9 y 55 años.

En estudios clínicos, más del 99% de las participantes inicialmente seronegativas habían seroconvertido a los VPH tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. Los títulos medios geométricos de IgG inducidos por la vacuna (GMT) están muy por encima de los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural). Las mujeres que eran inicialmente seropositivas y las seronegativas alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

Inmunogenicidad en mujeres entre 15 y 25 años:

En el estudio HPV-001/007, se evaluó la respuesta inmune contra VPH-16 y VPH-18 hasta 76 meses después de la primera dosis en mujeres de 15 a 25 años al momento de ser vacunadas. En el estudio HPV-023, esta respuesta inmune continuó siendo evaluada hasta 9.4 años después de la dosis uno, en un subconjunto de la población del estudio HPV-001/007. En el estudio HPV-023, 100% de las mujeres vacunadas fueron seropositivas tanto para VPH-16 como VPH-18 por el método de ELISA o por el ensayo neutralización basado en pseudovirión (PBNA, por su sigla en inglés) hasta 9.4 años después de la primera dosis de la vacuna.

Los títulos medios geométricos (GMT, por su sigla en inglés) de IgG inducidos por la vacuna para VPH-16 y VPH-18 llegaron al máximo al mes 7 y entonces disminuyeron hasta llegar a un nivel estable a partir del mes 18, sin observarse ninguna disminución sustancial adicional hasta el final del período de seguimiento (mes 113). En el mes 113, los GMT para VPH-16 y VPH-18 continúan siendo al menos 10 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con VPH (infección natural) y el 100% de las mujeres resultaron seropositivas para ambos antígenos.

En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la respuesta observada en el estudio HPV-001/007. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes.

Se extiende la demostración de la eficacia de Cervarix™ en mujeres de 15 a 25 años a otros grupos de edad:

En un análisis combinado (HPV-029, -030 y -048), el 99.7% y el 100% de las niñas de 9 años de edad presentaron seroconversión a los tipos 16 y 18 del VPH, respectivamente, después de la tercera dosis (al mes 7) con GMT al menos

1.4 veces y 2.4 veces más altos que los de las mujeres entre los 10 y 14 años y entre los 15 y 25 años, respectivamente.

En dos estudios clínicos (HPV-012 y -013) hechos con niñas de entre 10 y 14 años, todas las participantes se seroconvirtieron a VPH tipos 16 y 18 después de la tercera dosis (al mes 7) con GMT al menos 2 veces más altos que los de mujeres entre los 15 y 25 años.

En un estudio clínico en curso (HPV-070) que se lleva a cabo en niñas de 9 a 14 años que reciben un programa de vacunación de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses), todas las participantes se seroconvirtieron a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. Se demostró que la respuesta inmunitaria después de 2 dosis en mujeres de 9 a 14 años no era inferior a la respuesta inmunitaria después de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años.

La eficacia de *Cervarix*TM se infiere sobre la base de los datos de inmunogenicidad observados en las niñas de 9 a 14 años de edad que fueron vacunadas.

Inmunogenicidad en mujeres de 26 años o más:

En el estudio de fase III (VPH-015) realizado en mujeres de 26 años o más, en el momento de evaluación a los 48 meses, es decir, 42 meses después de completar todo el ciclo de vacunación, el 100% y el 99.4% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18, respectivamente. Los títulos de anticuerpos tuvieron su valor máximo en el mes 7, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18 y se estabilizaron hasta alcanzar una meseta al mes 48.

En otro estudio clínico (HPV-014) realizado en mujeres de entre 26 y 55 años (N = 362), todas las participantes fueron seropositivas para los tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). Las GMT fueron menores en esta población, en comparación con las mujeres de 15 a 25 años. Sin embargo, todas las participantes permanecieron seropositivas para el VPH-16 y todas, excepto una, permanecieron seropositivas para el VPH-18 a lo largo de la fase de seguimiento (hasta el mes 48) y mantuvieron niveles de anticuerpos en un orden de magnitud por encima de los que se encuentran después de la infección natural.

Comparación de la inmunogenicidad de *Cervarix*TM y Gardasil en mujeres de 18 a 45 años de edad:

En un estudio comparativo de no inferioridad con Gardasil (estudio HPV-010) en mujeres de 18-45 años se demostró la no inferioridad de la respuesta inmunitaria provocada por Cervarix™ para los anticuerpos neutralizantes contra el VPH-16 y el VPH-18 en todas las cohortes etarias hasta tres años después de la primera vacunación (Tabla 5).

Tabla 5: Evaluación de no inferioridad* en términos de los títulos de anticuerpos neutralizantes entre Cervarix™ y Gardasil para el VPH-16 y el VPH-18 en el mes 7 y en el mes 36 (ATP) en el estudio HPV-010

		Edad (años)	Cervarix™		Gardasil		Tasa GMT Cervarix™/Gardasil IC del 97,6% en el mes 7 IC del 95% en el mes 36
			N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	
Mes 7	VPH-16	18-26	104	36791.8	103	10053.1	3.66 (2.56; 5.23)
		27-35	90	23907.9	85	4958.4	4.82 (3.28; 7.09)
		36-45	96	17301.5	83	7634.4	2.27 (1.52; 3.39)
	VPH-18	18-26	118	16486.9	131	2257.9	7.30 (5.14; 10.37)
		27-35	102	9501.6	101	1043.0	9.11 (6.01; 13.82)
		36-45	110	9845.5	91	1438.8	6.84 (4.59; 10.19)
Mes 36	VPH-16	18-26	60	3844.7	62	653.2	5.89 (3.69; 9.39)
		27-35	63	1897.6	49	501.7	3.78 (2.39; 5.98)
		36-45	61	1794.2	57	823.7	2.18 (1.32; 3.58)
	VPH-18	18-26	64	1593.7	76	127.8	12.47 (7.99; 19.45)
		27-35	75	942.8	61	101.9	9.25 (5.85; 14.64)
		36-45	71	903.5	61	103.2	8.76 (5.34; 14.35)

ED₅₀ = dosis estimada = dilución sérica que da una reducción del 50% de la señal en comparación con un control sin GMT sérica = media geométrica del título de anticuerpos
N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación
Se demostró no inferioridad cuando el límite inferior del IC del 97,6% o del IC del 95% era mayor que 0,5
*También se demostró la superioridad de la respuesta inmunitaria inducida por Cervarix™ hasta el mes 36 para los anticuerpos neutralizantes contra el VPH-16 y el VPH-18 en todas las cohortes etarias. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Immunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH:

En un estudio clínico realizado en 120 sujetos asintomáticos con VIH positivo de 18 a 25 años de edad (60 sujetos recibieron Cervarix™), todas las participantes fueron seropositivas para el VPH tipo 16 y para el VPH tipo 18 después de la tercera dosis (en el mes 7), y la seropositividad para el VPH tipo 16 y 18 se mantuvo hasta el mes 12. Los GMT son más bajos en esta población que los valores observados en los sujetos VIH negativos, pero la respuesta fue más de quince veces mayor que la respuesta a la infección por el VPH natural, y los niveles de GMT fueron equivalentes o superiores a los niveles con los que se ha demostrado una eficacia sostenida.

Se observó que, en general, Cervarix™ es bien tolerado en las mujeres de 18 a 25 años infectadas por el VIH durante un máximo de seis meses después de

Acta No. 27 de 2014

Página 436 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la última dosis de la vacuna y, durante el período de 12 meses del ensayo, la vacuna no afectó el recuento de linfocitos CD4+, la carga viral de VIH ni el estadio clínico de la infección por el VIH.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe incluir en reacciones adversas la posibilidad de parálisis del VII par y ajustar la indicación en el Registro Sanitario, así:

Indicaciones: Cervarix está indicado para mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de infecciones persistentes y lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix, causadas por el virus del papiloma humano (VPH) oncogénico serotipos 16 y 18.

3.1.9.10. UPLYSO® 200 U POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA

Expediente : 20052413
Radicado : 2014134726
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Wasserburger Arzneimittelwerk

Composición: Cada vial (ampolla) contiene taliglucerasa alfa 212 U equivalente a 200 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de gaucher tipo I.

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas severas a taliglucerasa alfa o cualquiera de sus excipientes.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones

Acta No. 27 de 2014

Página 437 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inserto basado en CDS V 6.0 del 29 de Junio, 2014
- IPP basada en CDS V 6.0 del 29 de Junio, 2014

Nueva Dosificación:

El tratamiento con Taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración domiciliaria bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones.

Posología:

Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de la dosis deben realizarse teniendo en cuenta las características de cada persona. Las necesidades de la dosis pueden aumentar ó disminuir, con base en la obtención de las metas terapéuticas determinadas mediante evaluaciones regulares completas de las manifestaciones clínicas del paciente.

Pacientes adultos:

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de Taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas. Los estudios clínicos han evaluado la mediana de los rangos de dosis entre 9 unidades/kg-69 unidades/kg cada dos semanas.

Los pacientes adultos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

Pacientes pediátricos:

La dosis inicial de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varía entre 30 unidades/Kg y 60 unidades/Kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/Kg a 69 unidades/Kg cada dos semanas

Los pacientes pediátricos que están siendo tratados actualmente con Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher pueden cambiarse a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que

pacientes previamente tratados con una dosis estable de Imiglucerasa comiencen el tratamiento con Taliglucerasa alfa a la misma dosis de la Imiglucerasa que tenían cuando se cambien de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa.

Nuevas Indicaciones:

Indicación para adultos:

Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

Indicación pediátrica:

Pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher.

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

**3.1.9.11. REVOLADE® TABLETAS 25 mg
REVOLADE® TABLETAS 50 mg**

Expediente : 20019167/20019264
Radicado : 2014134644/2014134647
Fecha : 2014/10/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operations UK Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 25 mg

Cada tableta recubierta contiene eltrombopag olamina equivalente a eltrombopag como ácido libre de eltrombopag 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Acta No. 27 de 2014

Página 439 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Otra información Farmacológica
- Inserto versión GDS09/IPI07 de fecha 29 de Mayo de 2014
- Información para prescribir versión GDS09/IPI07 de fecha 29 de Mayo de 2014

Nueva Dosificación:

Los regímenes posológicos con Revolade deben ser individualizados con base en el recuento plaquetario del paciente.

En la mayoría de los pacientes, los incrementos mensurables en el recuento plaquetario toman 1-2 semanas.

Revolade debe tomarse cuando menos cuatro horas antes o después de cualquier producto conteniendo cationes polivalentes antiácidos, productos lácteos, o suplementos minerales (p.ej. aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

Revolade puede tomarse con alimentos conteniendo poco (< 50 mg) o preferiblemente sin calcio.

Adultos:

Trombocitopenia Inmunitaria Crónica (idiopática):

Use la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{l}$. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use Revolade para normalizar el recuento plaquetario. En estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 a 2 semanas después de iniciar Revolade, y disminuyó dentro de 1 a 2 semanas después de la discontinuación.

Régimen de Dosificación Inicial:

La dosis inicial recomendada de Revolade consiste en 50 mg administrados una vez al día.

Vigilancia y ajuste de las dosis:

Después de iniciar el tratamiento con Revolade, ajuste la dosis para alcanzar y mantener un recuento plaquetario $\geq 50,000/\mu\text{l}$, según sea necesario, para reducir el riesgo de hemorragia. No exceda una dosis de 75 mg al día.

Se deben vigilar con regularidad las pruebas de hematología clínica y función hepática a lo largo de la terapia con Revolade, modificando la dosis de Revolade con base en los recuentos plaquetarios, tal como se describe en la Tabla 1. Durante la terapia con Revolade, se deben evaluar semanalmente los recuentos de sangre completa (FBCs, por sus siglas en inglés), incluyendo recuento plaquetario y análisis de sangre periférica, hasta que se haya alcanzado un recuento plaquetario estable ($\geq 50,000/\mu\text{l}$ durante cuando menos 4 semanas). Posteriormente, se deberán obtener mensualmente FBC que incluyan recuentos plaquetarios y análisis de sangre periférica.

De acuerdo a lo que se indique clínicamente, se debe utilizar el menor régimen posológico efectivo para mantener los recuentos plaquetarios.

Tabla 1 Ajustes posológicos de Revolade en pacientes con ITP

Recuento plaquetario	Ajuste posológico o respuesta
$< 50,000/\mu\text{l}$ después de cuando menos 2 semanas de terapia	Incrementa la dosis diaria en 25 mg a un máximo de 75 mg/día.
$\geq 200,000/\mu\text{l}$ a $\leq 400,000/\mu\text{l}$	Disminuya la dosis diaria en 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de éste y cualquier ajuste posológico subsiguiente.

> 400,000/ μ l	Suspenda la administración de REVOLADE; incremente la frecuencia de la vigilancia plaquetaria a dos veces por semana. Una vez que el recuento plaquetario sea < 150,000/ μ l, reinicie la terapia a una dosis diaria más baja
--------------------	--

Después de cualquier ajuste posológico en Revolade, se deben vigilar los recuentos plaquetarios cuando menos semanalmente durante 2 ó 3 semanas. Espere cuando menos 2 semanas para ver el efecto de cualquier ajuste posológico en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar otro ajuste posológico. En pacientes con cualquier tipo de cirrosis hepática (es decir, insuficiencia hepática), espere tres semanas antes de aumentar la dosis.

El ajuste posológico estándar, ya sea decremento o incremento, sería de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en pocos pacientes se podría requerir la combinación de distintas potencias de tabletas administradas en días diferentes.

Descontinuación:

Se deberá suspender el tratamiento con Revolade si el recuento plaquetario no aumenta a un nivel suficiente para evitar una hemorragia clínicamente importante después de cuatro semanas de tratamiento con Revolade a una dosis de 75 mg una vez al día.

Trombocitopenia asociada a Hepatitis C Crónica (HCV):

Cuando se administre Revolade en combinación con terapia antiviral deberá tener en cuenta la información para prescribir completa de los respectivos productos medicinales co-administrados para una mejor comprensión de los detalles de la administración. Use la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener el recuento plaquetario requerida para iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento plaquetario. No use Revolade para normalizar el recuento plaquetario. En los estudios clínicos, el recuento plaquetario generalmente aumentó dentro de 1 semana de iniciar Revolade.

Régimen de Dosificación Inicial:

Inicie Revolade a dosis de 25 mg una vez al día.

Vigilancia y ajuste de las dosis:

Acta No. 27 de 2014

Página 442 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Ajuste la dosis de Revolade en aumentos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario para alcanzar el recuento plaquetario requerido para iniciar el tratamiento antiviral. Monitoree el recuento plaquetario cada semana antes de iniciar el tratamiento antiviral.

Durante el tratamiento antiviral ajuste la dosis de Revolade según sea necesario para evitar la reducción de la dosis de peginterferón. Monitoree el recuento plaquetario cada semana durante el tratamiento antiviral hasta alcanzar un recuento plaquetario estable. De ahí en adelante mensualmente debe obtenerse FBC, incluyendo recuento plaquetario y frotis de sangre periférica.

No exceda la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Para instrucciones de dosificación específicas de peginterferón alfa o ribavirina, refiérase a la respectiva información para prescripción.

Tabla 2 Ajustes de dosis de Revolade en pacientes con HCV durante tratamiento antiviral

Recuento plaquetario	Ajuste de dosis o respuesta
< 50,000/ μ l después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento	Aumente la dosis diaria 25 mg hasta un máximo de 100 mg/día.
$\geq 200,000/\mu$ l a $\leq 400,000/\mu$ l	Disminuya la dosis 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de este y cualquier otro ajuste de dosis subsecuente.
> 400,000/ μ l	Suspenda REVOLADE; aumente la frecuencia del monitoreo plaquetario a dos veces a la semana. Una vez que el recuento plaquetario sea < 150,000/ μ l, reinicie el tratamiento a la dosis diaria más baja*.

* Para pacientes recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, debe considerarse para reiniciar la dosis de 12.5 mg una vez al día o alternativamente a la dosis de 25 mg cada tercer día.

Descontinuación:

En pacientes con HCV genotipo 1/4/6 en pacientes que no hayan logrado respuesta virológica a la semana 12, independientemente de la decisión de continuar el tratamiento con interferón, debe considerarse la descontinuación de Revolade. Si el HCV-ARN permanece detectable después de 24 semanas de tratamiento, debe descontinuarse el tratamiento con Revolade.

Debe terminarse el tratamiento con Revolade cuando se descontinúe la terapia antiviral. En caso de respuesta excesiva de el recuento plaquetario, tal y como se señala en la Tabla 2, o anormalidades importantes en las pruebas de funcionamiento hepático puede requerirse descontinuación de Revolade.

Anemia Aplásica Grave:

Régimen de Dosificación Inicial

Iniciar Revolade a la dosis de 50 mg una vez al día.

Monitoreo y ajuste de dosis

La respuesta hematológica requiere ajuste de la dosis, generalmente hasta 150 mg, y puede tomar hasta 16 semanas después de iniciar Revolade (véase Estudios Clínicos). Ajuste la dosis de Revolade con aumentos de 50 mg cada 2 semanas tanto como sea necesario hasta lograr la cuenta plaquetaria objetivo de $\geq 50,000/\mu\text{l}$. No exceda la dosis de 150 mg al día. Monitoree clínicamente y con pruebas de laboratorio la hematología y el hígado regularmente durante el tratamiento con Revolade y modifique el régimen de dosificación de Revolade basándose en recuentos plaquetarios tal como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3 Ajustes de dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica grave

Recuento Plaquetario Resultante	Ajuste de Dosis o Respuesta
< 50,000/ μ l después de un mínimo de 2 semanas de tratamiento	Aumente la dosis diaria en 50 mg hasta un máximo de 150 mg/día. Para pacientes con ancestros del este asiático o aquellos con insuficiencia hepática tomando 25 mg una vez al día, aumente la dosis a 50 mg día previamente a iniciar los aumentos de 50 mg de la dosis.
$\geq$ 200,000/ μ l a $\leq$ 400,000/ μ l en cualquier momento	Disminuya la dosis diaria en 50 mg. Espere 2 semanas para evaluar la respuesta a este y a cualquier ajuste subsecuente.
> 400,000/ μ l	Suspenda REVOLADE durante un mínimo de una semana. Una vez que el recuento plaquetario sea < 150,000/ μ l, reinicie el tratamiento pero reduciendo 50 mg la dosis.
> 400,000/ μ l después de 2 semanas de tratamiento a la dosis más baja de REVOLADE	Discontinúe REVOLADE

Ajustando dosis en respondedores de las tres líneas celulares (leucocitos, eritrocitos, y plaquetas)

Una vez que el recuento plaquetario sea > 50,000/ μ l, la hemoglobina sea > 10 g/dL en ausencia de transfusión de eritrocitos, y una cuenta absoluta de neutrófilos > 1×10^9 /L durante mas de 8 semanas, la dosis de Revolade debe reducirse hasta un 50 %. Si las cuentas permanecen estables después de 8 semanas a las dosis reducidas, entonces discontinúe Revolade y monitoree los recuentos sanguíneos. Si las cuentas plaquetarias caen a < 30,000/ μ l, la hemoglobina a < 9 g/dL o los neutrófilos a < 0.5×10^9 /L, Revolade puede reiniciarse a la dosis previa.

Discontinuación

Si no ha ocurrido respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con Revolade, discontinúe el tratamiento. Considere la discontinuación de Revolade si se observan nuevas anomalías citológicas. Excesivas respuestas en el recuento

plaquetario (como se señaló en la Tabla 3) o alteraciones importantes en las pruebas hepáticas también requiere de la discontinuación de Revolade

Nuevo Grupo Etario:

Poblaciones:

Personas de edad avanzada:

Existen datos limitados sobre el uso de Revolade en pacientes de 65 años de edad y mayores. En los estudios clínicos de Revolade, en general no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad de Revolade entre sujetos de cuando menos 65 años de edad y sujetos más jóvenes. En otras experiencias clínicas reportadas, no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no es posible descartar que se produzca mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia hepática:

Debe tenerse precaución cuando se administre Revolade a pacientes con ITP con insuficiencia hepática (puntuación ≥ 5 de la escala Child-Pugh).

Si se considera necesario el uso de Revolade para pacientes con ITP con insuficiencia hepática la dosis inicial debe ser 25 mg una vez al día. Después del inicio de Revolade en pacientes con insuficiencia hepática espere 3 semanas antes de aumentar la dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática por HCV crónica y pacientes con anemia aplásica grave con insuficiencia hepática deben iniciar Revolade a dosis de 25 mg una vez al día.

Niños:

No se han establecido los perfiles de seguridad y eficacia de Revolade en niños.

Pacientes de Asia Oriental:

En pacientes de ascendencia asiática oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos, o Tailandeses), incluyendo aquellos con insuficiencia hepática Revolade debe iniciarse a una dosis de 25 mg administrados una vez al día.

Se debe seguir vigilando el recuento plaquetario de los pacientes y seguir los criterios estándar para una modificación adicional de la dosis.

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 27 de 2014

Página 446 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Revolade está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP, por sus siglas en inglés) tratada previamente, a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón

Revolade está indicado para el tratamiento de citopenias en pacientes con anemia aplásica grave (AAG quienes han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

Información Farmacológica:

Reacciones Adversas:

En los estudios de ITP los perfiles de seguridad y eficacia de Revolade han sido demostrados en dos estudios aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo (TRA102537 RAISE y TRA100773B)), realizados en adultos con ITP crónica tratada previamente. En el estudio RAISE, 197 sujetos fueron distribuidos aleatoriamente en un esquema 2:1, Revolade (n=135) a placebo (n=62). Los sujetos recibieron el medicamento del estudio durante un periodo de hasta 6 meses. En el estudio TRA100773B, 114 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente y tratados durante un periodo de hasta 42 días con placebo (n=38) o bien, con Revolade (n=76).

ENABLE 1 (TPL103922 N=716) y ENABLE 2 (TPL108390 N=805) fueron estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos que evaluaron la eficacia y seguridad de Revolade en sujetos trombocitopénicos con infección HCV quienes, por otro lado, se consideraron elegibles para iniciar el tratamiento antiviral

En los estudios de HCV se evaluó la seguridad en todos los sujetos randomizados quienes participaron en doble ciego en la Parte 2 del ENABLE 1 (Revolade tratamiento N=449, placebo N=232) y ENABLE 2 (Revolade tratamiento N=506, placebo N=252). Los sujetos fueron analizados de acuerdo al tratamiento recibido (población total evaluada en doble ciego para seguridad, Revolade N=955 y placebo N=484).

La seguridad de Revolade en anemia aplásica grave se evaluó en un estudio de un brazo, y abierto (N=43) en el que 11 pacientes (26 %) fueron tratados durante > 6 meses y 7 pacientes (16 %) fueron tratados durante > 1 año.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con Revolade fueron de grado leve a moderado, de aparición temprana y rara vez limitantes del tratamiento.

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clases de sistemas de órganos según el MedDRA y por frecuencia de incidencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10,000 y < 1 en 1,000

A continuación se presentan las reacciones adversas identificadas en sujetos tratados con Revolade

En la población de los estudios de ITP:

Infecciones e infestaciones:

Comunes: Faringitis, infección urinaria

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: Náuseas, diarrea

Comunes: Boca seca, vómito

Trastornos hepato biliares:

Comunes: Incremento en las concentraciones de aspartato aminotransferasa, incremento en las concentraciones de alanina aminotransferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: Alopecia, exantema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Comunes: Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia

Población del estudio HCV (Revolade en combinación con tratamiento anti-viral con interferón)

Trastornos en sangre y sistema linfático:
Muy común: Anemia

Trastornos del metabolismo y nutrición:
Muy común: Disminución del apetito

Trastornos Psiquiátricos:
Muy común: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso:
Muy común: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:
Muy común: Tos

Trastornos Gastrointestinales:
Muy común: Náusea, diarrea

Trastornos Hepatobiliares:
Común: Hiperbilirrubinemia

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:
Muy común: Prurito, alopecia

Trastornos musculo-esquelético y del tejido conectivo:
Muy común: Mialgia

Trastornos generales y otras condiciones:
Muy común: Fatiga, pirexia, calambres, astenia, edema periférico, sintomatología similar a la influenza

Estudio de la población con AAG

Trastornos del sistema nervioso:
Muy Común: Cefalea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:
Muy Común: Tos, disnea, dolor orofaríngeo, rinorrea

Trastornos gastrointestinales:

Acta No. 27 de 2014

Página 449 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Muy Común: Dolor abdominal, diarrea, náusea

Trastornos hepato-biliares:

Muy Común: Aumento de transaminasas

Trastornos de piel y tejidos subcutáneos

Muy Común: Equimosis

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo:

Muy Común: Artralgia, espasmos musculares, dolor en extremidades

Trastornos generales y otras condiciones:

Muy Común: Mareo, fatiga, neutropenia febril, pirexia

En el estudio de un brazo, y abierto en AAG, los pacientes fueron evaluados mediante aspirado de médula ósea para buscar anomalías citológicas. En siete pacientes se reportó una nueva anomalía citológica, incluyendo 5 pacientes que presentaron cambios en el cromosoma 7.

Datos Postmercado:

Durante el uso post-aprobación de eltrombopag se han reportado las siguientes reacciones adversas. Estas incluyen reportes de casos espontáneos así como eventos adversos serios de registros, estudios de investigación patrocinados, estudios clínicos farmacológicos y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Trastornos Vasculares:

Raros: Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda.

Estudios clínicos:

Anemia Aplásica Grave:

Revolade fue estudiado en un estudio de un brazo, en un sólo centro, abierto con 43 pacientes con anemia aplásica grave quienes tuvieron una respuesta insuficiente a cuando menos un tratamiento inmunosupresor previo y tenían una cuenta plaquetaria $\leq 30,000/\mu\text{l}$.

Revolade fue administrado a una dosis inicial de 50 mg una vez al día por 2 semanas, posteriormente aumentada hasta dosis máximas de 150 mg una vez al día. El objetivo

primario fue la respuesta hematológica evaluada después de 12 semanas de tratamiento con Revolade.

Se definió la respuesta hematológica mediante uno o mas de los criterios siguientes: 1) aumento en el recuento plaquetario de 20,000/ μ l por arriba de la línea basal o estabilización de la cuenta plaquetaria sin depender de transfusión durante un mínimo de 8 semanas; 2) aumento de la hemoglobina de $> 1.5\text{g/dL}$, o una reducción de ≥ 4 unidades de transfusión de eritrocitos durante 8 semanas consecutivas; 3) aumento en la cuenta absoluta de neutrófilos de 100 % o un aumento de la misma $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$.

Revolade fue discontinuado después de 16 semanas si no había respuesta hematológica o se requería transfusión. Los pacientes que respondieron continuaron el tratamiento en una fase de extensión del estudio.

La población tratada tuvo una edad media de 45 años (rango de 17 a 77 años) y 56 % de los pacientes fueron del sexo masculino. El recuento plaquetario medio basal fue 20,000/ μ l, la hemoglobina fue 8.4 g/dL, el recuento de neutrófilos absolutos fue $0.58 \times 10^9/\text{L}$. Ochenta y seis por ciento de los pacientes requirieron transfusión de eritrocitos, y 91 % requirieron transfusión de plaquetas. La mayoría de los pacientes (84 %) habían recibido un mínimo de 2 terapias inmunosupresoras. Tres pacientes tuvieron anormalidades citológicas en la basal.

El índice de respuesta hematológica fue 40 % (17/43 pacientes; 95 % IC 25, 56)

Se observaron respuestas bi-o tri-lineares en 4/17 respondedores (24 %) a la evaluación inicial de respuesta y en 8/17 respondedores (47 %) en la última evaluación. El período más largo libre de transfusiones de plaquetas en respondedores varió de 8 a 1,096 días con una media de aproximadamente 200 días. El período más largo libre de transfusiones de eritrocitos en respondedores varió de 15 a 1,082 días con una media de aproximadamente 208 días. Cuatro pacientes que dejaron el tratamiento con Revolade debido a una respuesta tri-linear mantenida durante un periodo de seguimiento medio de hasta 8 meses (7.2, 10.6 meses).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia por cuanto la información en anemia aplásica grave es insuficiente para determinar la verdadera utilidad relacionada con eficacia y seguridad.

3.1.12. MODIFICACIÓN DE GRUPO ETARIO

3.1.12.1. 3 TC SOLUCION ORAL 3 TC 150 mg TABLETAS

Expediente : 203871/203872
Radicado : 2014134324/2014134331
Fecha : 2014/10/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline INC

Composición:

Cada mL contiene lamivudina 10 mg
Cada tableta contiene lamivudina 150 mg

Forma farmacéutica: Solución oral, Tableta

Indicaciones: La formulación 3TC, en combinación con otros agentes antirretrovíricos, se indica en el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH

Contraindicaciones: El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

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 Grupo Etario
- Inserto versión:
3TC Tabletas: GDS20/IPI08 de fecha 19 de Mayo de 2014
3TC Solución: GDS20/IPI08 de fecha 19 de Mayo de 2014
- Información para prescribir versión GDS20/IPI08 de fecha 19 de Mayo de 2014

Nuevo Grupo Etario:

Dosis y Administración

La terapia con Epivir debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por VIH.

Acta No. 27 de 2014

Página 452 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Epivir puede tomarse con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fueran(n) deglutidas sin triturarse. Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, lamivudina se encuentra disponible en solución oral. Alternativamente las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente (véase Farmacocinética).

- Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de 25 kg o más

La dosis recomendada de Epivir consiste en 300 mg al día. Ésta puede administrarse como 150 mg (15 ml de solución oral, 1 tableta de 150 mg), dos veces al día, ó 300 mg (30 ml de solución oral, 2 tabletas de 150 mg ó 1 tableta de 300 mg) una vez al día.

- Niños mayores de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg

Solución oral

La dosis recomendada consiste en 4 mg/kg, administrados dos veces al día, o 8 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 300 mg al día.

Tabletas ranuradas de 150 mg

Niños con un peso de 14 a < 20 kg:

La dosis oral recomendada de Epivir es media tableta ingerida dos veces al día o una tableta completa ingerida una vez al día.

- Niños con un peso corporal ≥ 20 kg y < 25 kg

La dosis oral recomendada de Epivir consiste en media tableta tomada en la mañana y una tableta completa tomada en la noche o una y media tableta tomada una vez al día.

Niños con un peso de por lo menos 25 kg:

Se deberá tomar la dosificación para adultos de 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día.

- Niños menores de tres meses de edad

Los pocos datos disponibles resultan insuficientes para establecer recomendaciones específicas de dosificación.

- Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos específicos, sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución en la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

- Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes que exhiben insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en la depuración. Por tanto, la dosis debe reducirse en aquellos pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, de acuerdo con la siguiente tabla. Los mismos porcentajes de reducción en la dosificación aplican para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Cuando se requiere la administración de dosis inferiores a 150 mg, se recomienda emplear la formulación Epivir en solución oral.

Recomendaciones de Dosificación – Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de 25 kg o más:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	150 mg [#]	150 mg [#] una vez al día
de 15 a menos de 30	150 mg [#]	100 mg (10 ml) una vez al día
de 5 a menos de 15	150 mg [#]	50 mg (5 ml) una vez al día
menos de 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) una vez al día

[#]150 mg: 15 ml de solución oral ó 1 tableta de 150 mg

Recomendaciones de Dosificación - Niños mayores de 3 meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
de 15 a menos de 30	4 mg/kg	2.6 mg/kg una vez al día
de 5 a menos de 15	4 mg/kg	1.3 mg/kg una vez al día
menos de 5	1.3 mg/kg	0.7 mg/kg una vez al día

- Insuficiencia hepática

Acta No. 27 de 2014

Página 454 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se requiere realizar ajustes en la dosificación de los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado o severo, a menos que el paciente también exhiba insuficiencia 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 Grupo Etario

- Inserto versión:

3TC Tabletas: GDS20/IPI08 de fecha 19 de Mayo de 2014

3TC Solución: GDS20/IPI08 de fecha 19 de Mayo de 2014

-Información para prescribir versión GDS20/IPI08 de fecha 19 de Mayo de 2014

Nuevo Grupo Etario:

Dosis y Administración

La terapia con Epivir debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por VIH.

Epivir puede tomarse con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fueran(n) deglutidas sin triturarse. Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, lamivudina se encuentra disponible en solución oral. Alternativamente las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente (véase Farmacocinética).

- Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de 25 kg o más

La dosis recomendada de Epivir consiste en 300 mg al día. Ésta puede administrarse como 150 mg (15 ml de solución oral, 1 tableta de 150 mg), dos veces al día, ó 300 mg (30 ml de solución oral, 2 tabletas de 150 mg ó 1 tableta de 300 mg) una vez al día.

- Niños mayores de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg

Solución oral

Acta No. 27 de 2014

Página 455 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La dosis recomendada consiste en 4 mg/kg, administrados dos veces al día, o 8 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 300 mg al día.

Tabletas ranuradas de 150 mg
Niños con un peso de 14 a < 20 kg:

La dosis oral recomendada de Epivir es media tableta ingerida dos veces al día o una tableta completa ingerida una vez al día.

- Niños con un peso corporal ≥ 20 kg y < 25 kg
La dosis oral recomendada de Epivir consiste en media tableta tomada en la mañana y una tableta completa tomada en la noche o una y media tableta tomada una vez al día.

Niños con un peso de por lo menos 25 kg:
Se deberá tomar la dosificación para adultos de 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día.

- Niños menores de tres meses de edad

Los pocos datos disponibles resultan insuficientes para establecer recomendaciones específicas de dosificación.

- Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos específicos, sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución en la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

- Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes que exhiben insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en la depuración. Por tanto, la dosis debe reducirse en aquellos pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, de acuerdo con la siguiente tabla. Los mismos porcentajes de reducción en la dosificación aplican para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Cuando se requiere la administración de dosis inferiores a 150 mg, se recomienda emplear la formulación Epivir en solución oral.

Recomendaciones de Dosificación – Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de 25 kg o más:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	150 mg [#]	150 mg [#] una vez al día
de 15 a menos de 30	150 mg [#]	100 mg (10 ml) una vez al día
de 5 a menos de 15	150 mg [#]	50 mg (5 ml) una vez al día
menos de 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) una vez al día

[#]150 mg: 15 ml de solución oral ó 1 tableta de 150 mg

Recomendaciones de Dosificación - Niños mayores de 3 meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
de 15 a menos de 30	4 mg/kg	2.6 mg/kg una vez al día
de 5 a menos de 15	4 mg/kg	1.3 mg/kg una vez al día
menos de 5	1.3 mg/kg	0.7 mg/kg una vez al día

- Insuficiencia hepática**

No se requiere realizar ajustes en la dosificación de los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado o severo, a menos que el paciente también exhiba insuficiencia renal

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. EXPOZEPINA[®] 300mg

Expediente : 20076562
 Radicado : 2014051555/2014126606
 Fecha : 2014/10/01
 Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Acta No. 27 de 2014

Página 457 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fabricante : Jubilant Life Science Ltd

Composición: Cada tableta recubierta contiene oxcarbazepina 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Está indicado para su uso como monoterapia o como terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales en adultos y como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales en niños de 4 años y más con epilepsia y como terapia complementaria en niños de 2 años y más con epilepsia.

Contraindicaciones: No debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina o a cualquiera de sus componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2014008783 generado por concepto del Acta No. 14 de 2014, numeral 3.2.6., para continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar perfiles de disolución para la concentración de 300 mg.

3.2.2. METOPROLOL MK 50 mg TABLETAS

Expediente : 19943592
Radicado : 2014123906
Fecha : 2014/09/26
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metoprolol y sus derivados, bloqueo auriculo ventricular de segundo y tercer grado, falla cardiaca no compensada, bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de seno enfermo, shock cardiogénico, desorden circulatorio arterial periférico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. La interrupción abrupta del medicamento debe evitarse.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución para el producto de la referencia y solicitud de bioexención para estudios de Biodisponibilidad *in vivo*.

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

- La validación de la metodología analítica empleada incluyendo los datos primarios empleados para determinar selectividad, exactitud y precisión.
- Tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para la realización de las pruebas de disolución

3.2.3. LÉPTICO

Expediente : 20083028
Radicado : 2014125829
Fecha : 2014/09/30
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta de lamotrigina 25 mg contiene:

Lamotrigina 25 mg

Cada tableta de lamotrigina 50 mg contiene:
Lamotrigina 50 mg

Cada tableta de lamotrigina 100 mg contiene:
Lamotrigina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 27 de 2014

Página 459 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Epilepsia adultos (mayores de 12 años de edad): lamotrigina está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Niños: lamotrigina está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome Lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lamotrigina.

Trastorno bipolar adultos (18 años de edad y mayores): Lamotrigina está indicada para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: Contraindicada en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Puede causar ideas de autolesión o suicidio

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

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

- Certificar que desde la fecha de realización del estudio no se han realizado cambios en el proceso de fabricación ni en la formulación ya que estos pueden modificar el proceso farmacocinético del producto.
- Aclarar cuál es el tamaño de lote de donde se tomaron las muestras para el estudio clínico y cuál es tamaño del lote industrial.

- Allegar los resultados de la prueba de valoración del contenido de principio activo (assay) en la formulación de referencia y en la evaluada.
- Allegar los soportes cromatográficos legibles, dado que los presentados no permiten su lectura.

3.2.4. LAMOTRIGINA 25 mg COMPRIMIDOS DISPERSABLES

Expediente : 20083133
Radicado : 2014127175
Fecha : 2014/10/02
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia

Composición: Cada tableta contiene lamotrigina 25 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos dispersables

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos, con dificultades para tragar, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina del medicamento puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación comparativa de perfiles de disolución de Lamotrigina 25mg comprimidos dispersables vs el producto Lamotrigina 50 mg comprimidos dispersables como evidencia del mecanismo de absorción (Bioexención), para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar perfiles de disolución contra la concentración de 100 mg, teniendo en cuenta que con esta concentración fue con la que se presento los estudios in vivo.

3.2.5. PREGABALINA

Expediente : 20082898
Radicado : 2014124284
Fecha : 2014/09/26
Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Kern Pharma S.L

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg y 300 mg de Pregabalina, respectivamente.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia (Estudio clínico y perfiles de disolución). Adicionalmente el interesado solicita aprobación de prospecto: información para el usuario versión 2014-07, para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio farmacocinético para el producto de la referencia ya que los resultados se encuentran dentro de los límites aceptados, se usó una metodología plenamente validada, el lote evaluado es representativo del lote estándar de fabricación y no hay diferencia mayor al 5% en el contenido de principio activo entre los dos productos comparados.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para el usuario versión 2014-07 para la concentración de Pregabalina Kern Pharma 300 mg cápsulas duras

3.2.6. COPLAVIX® 75 mg /100 mg

Expediente : 20022950
Radicado : 2014036842/2014126553
Fecha : 2014/10/01
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Winthrop Industrie

Composición: Cada tableta recubierta gastroresistente contiene clopidogrel hidrógeno sulfato 97.88 mg equivalente a clopidogrel base 75 mg y ácido acetilsalicílico granulado con almidón 111.111mg equivalente a ácido acetil salicílico 100mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta gastroresistente

Indicaciones: Antiagregante plaquetario para el manejo de enfermedades coronarias cuando el paciente requiere el uso de ambos a estas concentraciones: CoPlavix® está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). CoPlavix® es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.

- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

Contraindicaciones: Debido a la presencia de los dos componentes del medicamento, CoPlavix® está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Asimismo y debido a la presencia de AAS, su uso también está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y en pacientes con síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales. Pacientes con mastocitosis preexistente, en quienes el uso de AAS puede inducir reacciones de hipersensibilidad severas (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento de la piel, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Insuficiencia renal grave (Clearance de Creatinina <30ml/min).
- Tercer trimestre del embarazo

Niños menores de 18 años de edad debido al muy raro síndrome de Reye, que se encuentra asociado con AAS. La seguridad y eficacia de clopidogrel no han sido establecidas en esta población.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014016279 generado por concepto del Acta No. 11 de 2014, numeral 3.2.7., para continuar con la aprobación de la reformulación y del Inserto armonizado para Países de Zona Andina, Centro América y del Caribe, versiones CCDSV7 y CCDSV8 revisión marzo 2014, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.2.7., por cuanto allego la validación de la metodología analítica usada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados con la reformulación del producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto armonizado para Países de Zona Andina, Centro América y del Caribe, versiones CCDSV7 y CCDSV8 revisión marzo 2014, para el producto de la referencia

3.2.7. ILET B

Expediente : 20076172
Radicado : 2014047537/2014125469
Fecha : 2014/09/30
Interesado : BCN Medical SA
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Acta No. 27 de 2014

Página 464 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 500 mg y glimepirida 2 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Como terapia adyuvante de la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya están siendo tratados con una combinación de glimepirida y metformina o que no están controlados en forma adecuada ya sea con glimepirida sola o con metformina sola.

Contraindicaciones:

Para Glimepirida:

- En pacientes con hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas, otras sulfonamidas, o cualquier otro excipiente de la formulación.
- En mujeres embarazadas.
- En mujeres durante el periodo de lactancia.
- Ninguna experiencia ha sido obtenida con relación al uso de la glimepirida en pacientes con deterioro severo de la función hepática y en pacientes en diálisis. En pacientes con deterioro severo de la función hepática, el cambio a insulina está indicado, en particular para alcanzar el control metabólico óptimo.

Para metformina:

- Hipersensibilidad a la metformina o cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (por ejemplo, niveles de creatinina sérica $>135 \mu\text{mol/L}$ en hombres y $>110 \mu\text{mol/L}$ en mujeres).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal tales como:
 - Deshidratación.
 - Infección severa.
 - Shock.
 - Administración intravascular de agentes de contraste yodados.
- Condiciones agudas o crónicas que pueden causar hipoxia de tejidos tales como:
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria.
 - Infarto de miocardio reciente.
 - Shock.

Acta No. 27 de 2014

Página 465 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.
- Lactancia.

Excepto bajo circunstancias especiales, esta medicación no debe ser usada cuando existen los siguientes problemas médicos

- Cetoacidosis diabética con o sin coma (esta condición debe ser tratada con insulina).
- Cualquier condición que necesite un control de glucosa sanguínea cercana como: Quemadura severa, deshidratación, coma diabético, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, infección severa, cirugía mayor, trauma severo.
- Condiciones asociadas con hipoxemia, como: Insuficiencia cardiorrespiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio agudo, enfermedad hepática: severa, aguda o crónica; acidosis láctica: activa o historia previa, alteración de la función renal o enfermedad renal.
- Exámenes médicos o diagnósticos usando medio de contraste iodado intravascular como: Angiografía, colangiografía intravenosa, tomografía computarizada, pielografía, urografía, o cualquier otra condición que tenga el potencial de alterar la función renal, como deshidratación, shock o infección severa. En caso de ser necesario el uso de medios de contraste, la metformina deber ser suspendida 48 horas antes de la administración del medio de contraste o de la cirugía electiva bajo anestesia general, y no debe ser reinstituida sino hasta 48 horas posteriores al procedimiento con previa verificación de función renal normal.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

El riesgo/beneficio debe ser considerado cuando existen los siguientes problemas médicos: Insuficiencia adrenal condición de debilidad física, deterioro de la función hepática, malnutrición, insuficiencia de la pituitaria, deterioro de la función renal, fiebre alta, infección, cirugías, trauma, diarrea, gastroparesia, obstrucción intestinal, otras condiciones que causan retardo en la absorción de comida tales como: Vómitos, hipersensibilidad a la glimepirida

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008166, generado por concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.2.8., en el sentido de allegar la validación de la metodología analítica empleada y especificar el tamaño de lote utilizado en el ensayo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de

Acta No. 27 de 2014

Página 466 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

2014, numeral 3.2.8., por cuanto allego la validación de la metodología analítica usada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados con la reformulación del producto de la referencia.

3.2.8. ANASTRAZOL 1 mg

Expediente : 20083295
Radicado : 2014129168
Fecha : 2014/10/07
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A
Fabricante : EirGen Pharma LTD

Composición: Cada tableta contiene anastrozol 1.0 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- * Tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos.
- * Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años.

Contraindicaciones:

El Anastrozol está contraindicado en:

- Embarazo y lactancia.
- Mujeres pre menopáusicas.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 20 mL/min).
- Pacientes con enfermedad hepática moderada a severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al Anastrozol o alguno de los excipientes.

Los tratamientos que contienen estrógenos no deben administrarse simultáneamente con Anastrozol ya que se opondrán a su acción farmacológica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de estudio de Bioequivalencia in Vivo para el producto Anastrozol tabletas 1mg: Estudio de biodisponibilidad a dosis única, Acta No. 27 de 2014

Página 467 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aleatorizado, doble-ciego, cruzado, pivotal y comparativo de Anastrozol tabletas 1 mg (EirGen Pharma Ltd.) y Arimidex[®] tabletas 1 mg (AstraZeneca Canada Inc.) en voluntarias femeninas estériles quirúrgicamente y/o post-menopáusicas bajo condiciones de ayuno

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Arimidex[®] de AstraZeneca.

3.2.9. LETROZOL 2.5 mg

Expediente : 20083294
Radicado : 2014129165
Fecha : 2014/10/07
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A
Fabricante : EirGen Pharma Limited

Composición: Cada tableta contiene letrozol 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- * Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas.
 - * Cáncer de mama avanzado en mujeres en estado endocrino postmenopáusico natural o provocado artificialmente, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas anteriormente con antiestrógenos.
 - * Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprana invasivo con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas.
 - * Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas que hayan recibido con anterioridad una terapia adyuvante estándar con tamoxifeno durante 5 años.
 - * Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER-2 negativo y receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la cirugía inmediata.
- La eficacia no ha sido demostrada en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo.

Acta No. 27 de 2014

Página 468 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones:

- * El Letrozol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Letrozol o a cualquiera de sus componentes.
- * Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación de estudios farmacocinéticos y de biodisponibilidad de una formulación de prueba (Letrozol 2.5 mg comprimidos recubiertos) y una formulación de referencia comercializada, mediante un estudio cruzado aleatorio en dos periodos.

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

1. Prueba de potencia: El interesado debe adjuntar el resultado de la prueba de potencia o assay realizada para los lotes de producto en análisis y para la referencia.

2. Dado que el estudio fue realizado en 2007 el usuario debe garantizar que a la fecha se mantienen las características del producto y del proceso de fabricación, ya que cambios de ese tipo pueden alterar las propiedades farmacocinéticas del medicamento.

3.2.10. GABAPENTIN MK 400 mg CÁPSULAS

Expediente : 19948604

Radicado : 2013124596

Fecha : 2014/10/24

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

Composición: Cada capsula contiene 400 mg de gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de epilepsias refractarias en aquellos casos en los que el paciente no ha respondido a la terapia convencional.

Contraindicaciones: Combinado con la terapia antiepiléptica tradicional, es efectivo para el control de crisis parciales tanto simples como compleja, así como para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas secundarias.

Hipersensibilidad al medicamento. Su uso durante el embarazo y la lactancia queda a criterio del médico tratante cuando la relación riesgo/beneficio lo justifique. Niños menores de 12 años. La suspensión abrupta del gabapentin puede generar crisis convulsivas en el paciente, si se requiere discontinuar el medicamento o reducir la dosis esto debe hacerse de manera paulatina.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar los perfiles de disolución, que respaldan la modificación de la formulación para el producto de la referencia, según lo indica el interesado en la respuesta al Auto, allegada mediante radicado No. 2014093483 del 29/07/2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto de la referencia que respaldan la modificación de la formulación.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. CEREZYME® 400U

Expediente : 20013754
Radicado : 2014122114
Fecha : 2014/09/23
Interesado : Genzyme de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene imiglucerasa (dosis extraíble 400 U) 424 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher

Acta No. 27 de 2014

Página 470 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, úsese bajo estricta vigilancia médica.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto Referencia: Basado en SmPC de EMA versión Ago/2013

Nuevas Indicaciones: Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática Tipo I o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- a. Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;
- b. Trombocitopenia
- c. Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D;
- d. Hepatomegalia o esplenomegalia

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias:

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron, en su mayoría, durante los primeros 6 meses de tratamiento, y en raras ocasiones desarrollaron anticuerpos a Cerezyme® después de 12 meses de terapia.

Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Aproximadamente 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad.

Los pacientes con anticuerpos a Cerezyme[®] tienen un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por el contrario, no todos los pacientes con síntomas de hipersensibilidad tienen anticuerpos IgG detectables. Se sugiere que la formación de anticuerpos IgG sea monitorizada periódicamente en los pacientes durante el primer año de tratamiento. Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme[®] y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento con Cerezyme[®] deberá instaurarse con precaución en aquellos pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al producto.

Se ha informado reacción anafiláctica en menos del 1% de la población de pacientes. El tratamiento posterior con imiglucerasa deberá llevarse a cabo con precaución. La mayoría de los pacientes ha continuado la terapia con éxito luego de una disminución en la velocidad de infusión y tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Nuevas Precauciones:

Generales

En menos del 1% de la población de pacientes, también se han observado hipertensión pulmonar y pulmonía (neumonía) durante el tratamiento con Cerezyme[®] (imiglucerasa inyectable). La hipertensión pulmonar y la pulmonía (neumonía) son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher, y se han observado tanto en pacientes que reciben como en aquellos que no reciben Cerezyme[®]. No se ha establecido una relación causal con Cerezyme[®]. En los pacientes con síntomas respiratorios en ausencia de fiebre se deberá evaluar la presencia de hipertensión pulmonar.

La terapia con Cerezyme® deberá ser dirigida por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Se recomienda tener precaución al administrar Cerezyme® a pacientes previamente tratados con Ceredase® (alglucerasa inyectable) y que hayan desarrollado anticuerpos a Ceredase® o que hayan presentado síntomas de hipersensibilidad a Ceredase®.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Cerezyme® es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Cerezyme® no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de Cerezyme® o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones de Cerezyme® en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Cerezyme® atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedarse embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos-beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme®, se debe considerar continuar el tratamiento con Cerezyme® durante todo el embarazo. Es necesario monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Uso Pediátrico:

La seguridad y efectividad de Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) ha sido establecida en pacientes entre 2 y 16 años de edad. El uso de Cerezyme® en este grupo de pacientes está sustentado por evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Cerezyme® y Ceredase® (alglucerasa inyectable) en pacientes adultos y pediátricos, con datos adicionales obtenidos de la literatura médica y de experiencia postmarketing de largo plazo.

Cerezyme® se ha administrado a pacientes menores de 2 años de edad, sin embargo la seguridad y efectividad en pacientes menores de 2 años no ha sido establecida.

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

Nuevas Indicaciones: Cerezyme® (imiglucerasa inyectable) está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática Tipo I o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- a. Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro;
- b. Trombocitopenia
- c. Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D;
- d. Hepatomegalia o esplenomegalia

Nuevas Contraindicaciones:

Acta No. 27 de 2014

Página 474 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias:

Los datos actuales utilizando un ELISA de cribado seguido de un ensayo de radioinmunoprecipitación de confirmación sugieren que, durante el primer año de tratamiento, se forman anticuerpos IgG frente a imiglucerasa en aproximadamente el 15% de pacientes tratados.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron, en su mayoría, durante los primeros 6 meses de tratamiento, y en raras ocasiones desarrollaron anticuerpos a Cerezyme® después de 12 meses de terapia.

Se recomienda vigilar periódicamente a los pacientes en quienes se sospecha que existe una disminución de la respuesta al tratamiento para determinar si se produce formación de anticuerpos IgG frente a la imiglucerasa.

Aproximadamente 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad.

Los pacientes con anticuerpos a Cerezyme® tienen un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por el contrario, no todos los pacientes con síntomas de hipersensibilidad tienen anticuerpos IgG detectables. Se sugiere que la formación de anticuerpos IgG sea monitorizada periódicamente en los pacientes durante el primer año de tratamiento. Si un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas para detectar anticuerpos frente a imiglucerasa. Tal y como sucede con cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad grave de tipo alérgico, aunque esto ocurre raramente. En caso de que se produzcan estas reacciones, se recomienda detener inmediatamente la administración de Cerezyme® y administrar un tratamiento médico adecuado. Deberán seguirse las prácticas médicas habituales para el tratamiento de emergencia.

El tratamiento con Cerezyme® deberá instaurarse con precaución en aquellos pacientes que han presentado síntomas de hipersensibilidad al producto.

Se ha informado reacción anafiláctica en menos del 1% de la población de pacientes. El tratamiento posterior con imiglucerasa deberá llevarse a cabo con precaución. La mayoría de los pacientes ha continuado la terapia con éxito luego

de una disminución en la velocidad de infusión y tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Nuevas Precauciones:

Generales

En menos del 1% de la población de pacientes, también se han observado hipertensión pulmonar y pulmonía (neumonía) durante el tratamiento con Cerezyme® (imiglucerasa inyectable). La hipertensión pulmonar y la pulmonía (neumonía) son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher, y se han observado tanto en pacientes que reciben como en aquellos que no reciben Cerezyme®. No se ha establecido una relación causal con Cerezyme®. En los pacientes con síntomas respiratorios en ausencia de fiebre se deberá evaluar la presencia de hipertensión pulmonar.

La terapia con Cerezyme® deberá ser dirigida por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Se recomienda tener precaución al administrar Cerezyme® a pacientes previamente tratados con Ceredase® (alglucerasa inyectable) y que hayan desarrollado anticuerpos a Ceredase® o que hayan presentado síntomas de hipersensibilidad a Ceredase®.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Se dispone de experiencia limitada derivada de 150 resultados de embarazos (basada principalmente en notificaciones espontáneas y la revisión bibliográfica) que sugiere que el uso de Cerezyme® es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente durante el embarazo. Además, estos datos indican que Cerezyme® no causa toxicidad malformativa para el feto, aunque las pruebas estadísticas son escasas. Se han notificado casos de muerte fetal en raras ocasiones, aunque no queda claro si guarda relación con el uso de Cerezyme® o con la enfermedad de Gaucher subyacente.

No se han realizado estudios en animales para determinar las reacciones de Cerezyme® en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal. No se sabe si Cerezyme® atraviesa la placenta y pasa al feto en desarrollo.

En las pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y en aquellas que estén intentando quedarse embarazadas, es necesario realizar una evaluación de riesgos-beneficios del tratamiento en cada embarazo. Las pacientes con enfermedad de Gaucher que se queden embarazadas podrían experimentar un período de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto conlleva un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y mayor necesidad de transfusiones. Se sabe que tanto el embarazo como la lactancia desequilibran la homeostasis del calcio en la madre y aceleran el recambio óseo. Esto podría contribuir a un aumento de la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher.

Se debe aconsejar a las mujeres que nunca han recibido tratamiento anteriormente que consideren iniciar la terapia antes de quedarse embarazadas para tener una salud óptima. En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme[®], se debe considerar continuar el tratamiento con Cerezyme[®] durante todo el embarazo. Es necesario monitorizar detenidamente el embarazo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher para individualizar las dosis de acuerdo con las necesidades y la respuesta terapéutica de la paciente.

No se sabe si este principio activo se excreta en la leche materna; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida en el tubo digestivo del niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Cerezyme[®] sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Uso Pediátrico:

La seguridad y efectividad de Cerezyme[®] (imiglucerasa inyectable) ha sido establecida en pacientes entre 2 y 16 años de edad. El uso de Cerezyme[®] en este grupo de pacientes está sustentado por evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Cerezyme[®] y Ceredase[®] (alglucerasa inyectable) en pacientes adultos y pediátricos, con datos adicionales obtenidos de la literatura médica y de experiencia postmarketing de largo plazo.

Cerezyme[®] se ha administrado a pacientes menores de 2 años de edad, sin embargo la seguridad y efectividad en pacientes menores de 2 años no ha sido establecida.

3.3.2. LUVOX 50 mg / TABLETAS LUVOX 100 mg TABLETAS

Expediente : 59492/59491
Radicado : 2014120557/2014120560
Fecha : 2014/09/19
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene maleato de fluvoxamina 50 mg
Cada tableta contiene maleato de fluvoxamina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de la enfermedad depresiva. Tratamiento de la enfermedad obsesivo-compulsiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 16 años. No se debe administrar fluvoxamina concomitante o antes de dos semanas de terminado el tratamiento con imao. Los pacientes que presenten insuficiencia hepática y/o renal deben comenzar con una dosis baja y deben ser cuidadosamente monitoreados. Puede potenciar los efectos del alcohol. Se recomienda su administración cuidadosa en pacientes epilépticos.

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión 010167-2/2014
- Información para prescribir versión CDDS # SOLID 1000541178 Feb 2014

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la depresión y estado depresivo
Desorden obsesivo compulsivo
Desorden de ansiedad social

Acta No. 27 de 2014

Página 478 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Inserto versión 010167-2/2014**
- **Información para prescribir versión CDDS # SOLID 1000541178 Feb 2014**

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la depresión y estado depresivo
Desorden obsesivo compulsivo
Desorden de ansiedad social

3.3.3. FORTUM INYECTABLE 1 g

Expediente : 24051
Radicado : 2014129349
Fecha : 2014/10/07
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene ceftazidima pentahidrato equivalente a ceftazidima 1g

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Alternativa en infecciones por *Pseudomonas spp* y otros microorganismos del tipo del *Proteus* y *Enterobacteriaceas*

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la ceftazidima u otras cefalosporinas. Adminístrese con precaución en embarazo, lactancia. Niños menores de doce años de edad, insuficiencia renal. Puede producir reacciones de hipersensibilidad cruzada con las penicilinas

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

- **Modificación de Indicaciones**

Acta No. 27 de 2014

Página 479 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto Versión GDS24/IPI03 del 13 de Septiembre de 2013
- Información para Prescribir Versión GDS24/IPI03 del 13 de Septiembre de 2013

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de infecciones simples o múltiples ocasionadas por microorganismos sensibles.

Puede utilizarse como mono fármaco de primera elección antes de que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles.

Puede utilizarse en combinación con algún amino glucósido o con la mayoría de los antibióticos betalactámicos.

Puede utilizarse con un antibiótico contra microorganismos anaerobios, cuando se sospeche la presencia de cepas de Bacteroides fragilis.

La susceptibilidad a Fortum variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Las indicaciones incluyen:

- Infecciones severas p.ej.:
 - Septicemia, bacteriemia, peritonitis, meningitis.
 - Infecciones en pacientes inmunodeficientes
 - Infecciones en pacientes en cuidado intensivo, p.ej., quemaduras infectadas
- Infecciones respiratorias, incluyendo infecciones pulmonares en casos de fibrosis quística
- Infecciones en oídos, nariz y garganta
- Infecciones urinarias
- Infecciones cutáneas y de las partes blandas
- Infecciones gastrointestinales, biliares y abdominales
- infecciones en huesos y articulaciones
- infecciones asociadas con hemodiálisis y diálisis peritoneal y con diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC)
- Profilaxis: Cirugía prostática (resección transuretral).

Acta No. 27 de 2014

Página 480 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos cefalosporínicos.
- Hipersensibilidad a la ceftazidima pentahidratada o a cualquiera de los excipientes de la inyección.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario establecer si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a la ceftazidima, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos.

Se requiere un cuidado especial en aquellos pacientes que han experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas u otros betalactámicos.

Si se produce una reacción alérgica a Fortum, se deberá suspender la administración del fármaco. Los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad podrían requerir epinefrina (adrenalina), hidrocortisona, antihistamina u otras medidas de emergencia.

El tratamiento concurrente con dosis altas de cefalosporinas y fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, frurosemida), podría afectar la función renal de manera adversa. La experiencia clínica ha demostrado que esto no parece ser un problema relacionado con Fortum administrado dentro de los niveles de dosificación recomendados. No hay indicios de que Fortum afecte adversamente la función renal cuando se administra a dosis terapéuticas normales.

La ceftazidima se elimina a través de los riñones, por lo cual se deberá reducir la dosificación de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. De manera ocasional, se han comunicado secuelas neurológicas en pacientes con insuficiencia renal que no han experimentado reducción alguna en su dosificación.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, su uso durante periodos prolongados podría ocasionar la proliferación de microorganismos no sensibles (p.ej., *Candida*, *Enterococos*), lo cual podría requerir la interrupción del tratamiento o la instauración de medidas adecuadas. Es esencial evaluar periódicamente el estado del paciente.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del

uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Al igual que con otras cefalosporinas y penicilinas de amplio espectro, es posible que algunas cepas inicialmente sensibles de las especies *Enterobacter* y *Serratia* desarrollen resistencia durante la terapia con Fortum. Cuando sea clínicamente adecuado, se deberá contemplar la realización de pruebas periódicas de sensibilidad durante el tratamiento de esas infecciones

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto Versión GDS24/IPI03 del 13 de Septiembre de 2013
- Información para Prescribir Versión GDS24/IPI03 del 13 de Septiembre de 2013

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de infecciones ocasionadas por microorganismos sensibles.

Puede utilizarse como mono fármaco de primera elección antes de que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles.

Puede utilizarse en combinación con algún amino glucósido o con la mayoría de los antibióticos betalactámicos.

Puede utilizarse con un antibiótico contra microorganismos anaerobios, cuando se sospeche la presencia de cepas de *Bacteroides fragilis*.

La susceptibilidad a Fortum variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Las indicaciones incluyen:

- **Infecciones severas p.ej.:**
 - **Septicemia, bacteriemia, peritonitis, meningitis.**

Acta No. 27 de 2014

Página 482 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Infecciones en pacientes inmunodeficientes
- Infecciones en pacientes en cuidado intensivo, p.ej., quemaduras infectadas
- Infecciones respiratorias, incluyendo infecciones pulmonares en casos de fibrosis quística
- Infecciones en oídos, nariz y garganta
- Infecciones urinarias
- Infecciones cutáneas y de las partes blandas
- Infecciones gastrointestinales, biliares y abdominales
- infecciones en huesos y articulaciones
- infecciones asociadas con hemodiálisis y diálisis peritoneal y con diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC)
- Profilaxis: cirugía prostática (resección transuretral).

Nuevas Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos cefalosporínicos.
- Hipersensibilidad a la ceftazidima pentahidratada o a cualquiera de los excipientes de la inyección.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario establecer si el paciente tiene antecedentes de hipersensibilidad a la ceftazidima, cefalosporinas, penicilinas u otros fármacos.

Se requiere un cuidado especial en aquellos pacientes que han experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas u otros betalactámicos.

Si se produce una reacción alérgica a Fortum, se deberá suspender la administración del fármaco. Los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad podrían requerir epinefrina (adrenalina), hidrocortisona, antihistamina u otras medidas de emergencia.

El tratamiento concurrente con dosis altas de cefalosporinas y fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida), podría afectar la función renal de manera adversa. La experiencia clínica ha demostrado que esto no parece ser un problema relacionado con Fortum administrado dentro de los niveles de dosificación recomendados. No hay

Acta No. 27 de 2014

Página 483 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

indicios de que Fortum afecte adversamente la función renal cuando se administra a dosis terapéuticas normales.

La ceftazidima se elimina a través de los riñones, por lo cual se deberá reducir la dosificación de acuerdo con el grado de insuficiencia renal. De manera ocasional, se han comunicado secuelas neurológicas en pacientes con insuficiencia renal que no han experimentado reducción alguna en su dosificación.

Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, su uso durante periodos prolongados podría ocasionar la proliferación de microorganismos no sensibles (p.ej., *Candida*, *Enterococos*), lo cual podría requerir la interrupción del tratamiento o la instauración de medidas adecuadas. Es esencial evaluar periódicamente el estado del paciente.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Al igual que con otras cefalosporinas y penicilinas de amplio espectro, es posible que algunas cepas inicialmente sensibles de las especies *Enterobacter* y *Serratia* desarrollen resistencia durante la terapia con Fortum. Cuando sea clínicamente adecuado, se deberá contemplar la realización de pruebas periódicas de sensibilidad durante el tratamiento de esas infecciones.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con igual principio activo, forma farmacéutica y concentración, para que ajusten sus contraindicaciones, precauciones y advertencias, a las conceptuadas.

3.3.4. TAZROBIDA TAZROBIDA POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 4 g / 0,5 g

Expediente : 20010685/20010686

Radicado : 2014129126

Acta No. 27 de 2014

Página 484 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/10/07
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

-Cada vial para reconstituir a solución inyectable contiene piperacilina sódica equivalente a piperacilina 2 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0.25 g

-Cada vial contiene piperacilina sódica equivalente a piperacilina 4 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0.5 g

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas y/o locales causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos aeróbicos y anaeróbicos susceptibles a piperacilina / tazobactam o piperacilina:

Adultos: Infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones del tracto urinario, infecciones intra-abdominales, infecciones de la piel y tejidos blandos, septicemia bacteriana, infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis posparto y enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), neutropenia febril en combinación con un aminoglicósido, infecciones óseas y articulares, infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios gram-positivos / gram-negativos).

Niños: Neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglicósido, infección intra-abdominal en niños de 2 años o mayores

Infecciones de piel y tejido blando no complicadas y complicadas que incluye: celulitis, abscesos cutáneos, infecciones en pie diabético/isquémico causadas por microorganismos resistentes a la piperacilina y *Staphylococcus Aureus* productor de β -lactamasas.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con historia de reacciones alérgicas a cualquiera de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores de betalactamasa. Puede ocasionar colitis pseudomembranosa.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir Versión 2.2. Del 22 de Febrero de 2013
- Inserto Versión 2.2. Del 22 de Febrero de 2013

Nuevas Indicaciones:

La piperacilina/tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad:

Adultos/adolescentes:

Neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación
Infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis)
Infecciones intraabdominales con complicaciones
Infecciones de la piel y tejidos blandos con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético)
Tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o con sospecha de estar asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriano).

Niños (2-12 años de edad):

Infecciones intraabdominales con complicaciones
Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana).
Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Nuevas Contraindicaciones:

-Piperacilina/tazobactam está contraindicado en:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.

Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos beta lactámicos (p. ej. cefalosporinas, monobactam o carbapenem).

Nuevas Advertencias y precauciones:

Prescripción antibiótica adecuada:

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro fundamentado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Reacciones graves de hipersensibilidad:

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe interrogar cuidadosamente con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes beta lactámicos (por ejemplo cefalosporina, monobactam o carbapenem) y a otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafiláctica/anafilactoidea [incluyendo shock]) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam.

Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

Colitis pseudomembranosa:

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa persistente, que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender piperacilina/tazobactam.

Super infecciones:

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar super infecciones.

Leucopenia y neutropenia:

Se pueden presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante un tratamiento prolongado. Por lo tanto se debe efectuar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

Sangrado:

En algunos pacientes que recibieron antibióticos beta lactámicos se presentaron manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se asociaron con alteraciones de las pruebas de coagulación, tal como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico e establecer el tratamiento adecuado.

Convulsiones:

Al igual que con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis mayores, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Hipocaliemia:

Puede presentarse hipocaliemia en pacientes con disminución de las reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en estos pacientes es recomendable la determinación periódica de electrolitos.

Sodio:

Este medicamento contiene 54 mg de sodio por gramo, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir Versión 2.2. Del 22 de Febrero de 2013
- Inserto Versión 2.2. Del 22 de Febrero de 2013

Nuevas Indicaciones:

La piperacilina/tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad:

Adultos/adolescentes:

Neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación
Infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis)
Infecciones intraabdominales con complicaciones
Infecciones de la piel y tejidos blandos con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético)
Tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o con sospecha de estar asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriano).

Niños (2-12 años de edad):

Infecciones intraabdominales con complicaciones
Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana).
Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Nuevas Contraindicaciones:

Piperacilina/tazobactam está contraindicado en:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.
Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos beta lactámicos (p. ej. cefalosporinas, monobactam o carbapenem).

Nuevas Advertencias y precauciones:

Prescripción antibiótica adecuada:

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro fundamentado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Reacciones graves de hipersensibilidad:

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe interrogar cuidadosamente con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes beta lactámicos (por ejemplo cefalosporina,

monobactam o carbapenem) y a otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafiláctica/anafilactoidea [incluyendo shock]) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam.

Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

Colitis pseudomembranosa:

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa persistente, que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender piperacilina/tazobactam.

Super infecciones:

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar super infecciones.

Leucopenia y neutropenia:

Se pueden presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante un tratamiento prolongado. Por lo tanto se debe efectuar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

Sangrado:

En algunos pacientes que recibieron antibióticos beta lactámicos se presentaron manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se asociaron con alteraciones de las pruebas de coagulación, tal como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico e establecer el tratamiento adecuado.

Convulsiones:

Al igual que con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis mayores, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Hipocaliemia:

Puede presentarse hipocaliemia en pacientes con disminución de las reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en estos pacientes es recomendable la determinación periódica de electrolitos.

Sodio:

Este medicamento contiene 54 mg de sodio por gramo, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con igual asociación de principios activos, forma farmacéutica y concentración, para que ajusten sus contraindicaciones, precauciones y advertencias, a las conceptuadas.

3.3.5. PENEMCIRA 1 g

Expediente : 20071683

Radicado : 2013151796/14098033

Fecha : 2014/09/29

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

Composición: Cada vial contiene 1g de meropenem

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de tres meses de edad, Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, infecciones brocopulmonares en fibrosis quística, infecciones complicadas en el tracto urinario, infecciones complicadas intra-abdominales, infecciones durante y después del parto, infecciones complicadas de la piel y del tejido blando, meningitis bacteriana aguda, meropenem puede utilizarse para el control de pacientes neutropénicas con fiebre que se atribuye a una infección bacteriana

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, hipersensibilidad a cualquiera de los otros agentes antibacterianos carbapenémicos, hipersensibilidad severa (por ejemplo reacción

anafiláctica a reacción severa en la piel) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámico (por ejemplo penicilinas o cefalosporinas).

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicitar conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones y advertencias), así como del inserto e información para prescribir allegados bajo el número de la referencia.

Mediante radicado 14098033 el interesado presenta desistimiento de la información para prescribir.

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:

Indicaciones terapéuticas:

Meropenem está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 3 meses de edad:

- Neumonía incluyendo neumonía adquirida en la comunidad neumonía nosocomial
- Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística
- Infecciones complicadas en el tracto urinario
- Infecciones intra abdominales
- Infecciones durante y después del parto
- Infecciones complicadas e la piel
- Meningitis aguda
- Meningitis bacteriana

Meropenem puede utilizarse para el control de pacientes neutropénicos con fiebre que se atribuye a una infección bacteriana.

Posología y Método de administración:

Las siguientes tablas proporcionan recomendaciones generales para la dosificación.

La dosis administrada de meropenem y la duración del tratamiento deben tomar en cuenta el tipo de infección que se trata, incluyendo su severidad y la respuesta clínica.

Una dosis de 2 g, tres veces al día, en adultos y adolescentes y una dosis de hasta 40 mg/kg tres veces al día, en niños pueden ser lo más apropiado cuando se tratan algunos tipos de infecciones como son las infecciones nosocomiales como las *Pseudomonas aeruginosa* o *Actinobacter spp.*

Se requiere atención adicional en la dosificación cuando se tratan pacientes con insuficiencia renal

Infección	Dosis que se administrará cada 8 horas
Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial	500 mg o 1 g
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	2 g
Infecciones complicadas en el tracto urinario	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas intra-abdominales	500 mg o 1 g
Infecciones durante y después del parto	500 mg o 1 g
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando	500 mg o 1 g
Meningitis bacteriana aguda	2 g
Control de pacientes con neutropenia febril	1 gr.

Meropen generalmente se administra por medio de infusión intravenosa que dura aproximadamente 15 a 30 minutos

Como alternativa, las dosis de hasta 1 g pueden administrarse por medio de inyección de bolo intravenoso con una duración de aproximadamente 5 minutos, existen datos de seguridad limitados que se respalden la administración de una dosis de 2 g en adultos por medio de inyección de bolo intravenoso.

Insuficiencia renal:

La dosis para adultos y adolescentes debe ajustarse cuando la eliminación de la creatinina es inferior a 51 ml/min tal como se muestra enseguida, existen datos limitados para respaldar la aplicación de estos ajustes de la dosificación para una dosis unitaria de 2g.

Depuración de creatinina (ml/min)	Dosis (basada en el rango de dosis "unitaria" de 500 mg, 1 g o 2 g, ver tabla anterior)		Frecuencia	
26-50	una unitaria	dosis	cada horas	12
10-25	media unitaria	dosis	cada horas	12
< 10	media unitaria	dosis	cada horas	24

Meropenem se depura por medio de hemodiálisis y hemofiltración. La dosis requerida debe administrarse después de completar el ciclo de hemodiálisis.

No existen recomendaciones de dosis establecidas para los pacientes que reciben diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes de dosis establecidas para los pacientes con insuficiencia hepática.

Dosis en pacientes de edad avanzada:

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal o con valores de eliminación de creatinina superiores a 50 ml/min.

Población pediátrica:

Acta No. 27 de 2014

Página 494 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Niños de 3 meses de edad:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en los niños menores de 3 meses de edad y aun no se identifica el régimen de dosificación óptimo. Sin embargo, los limitados datos farmacocinéticos sugieren que 20 mg/Kg cada 8 horas pueden ser un régimen apropiado

Niños de 3 meses a 11 años e edad y hasta 50 kg de peso corporal:

Los regímenes de dosificación recomendados se muestran en la siguiente tabla:

Infección	Dosis que se administrará cada 8 horas
Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial	10 o 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg ✓
Infecciones complicadas en el tracto urinario	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas intra-abdominales	10 o 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando	10 o 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg ✓
Control de pacientes con neutropenia	20 mg/kg

Niños con más de 50 kg de peso corporal:

Debe administrarse la dosis para adultos

No se cuenta con experiencia en niños con insuficiencia renal:

Meropenem generalmente se administra por medio de infusión intravenosa que dura aproximadamente 15 a 30 minutos. Como alternativa, las dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg pueden administrarse por medio de bolo intravenoso con una duración de aproximadamente 5 minutos. Existen datos de seguridad limitados que respaldan la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños por medio de inyección de bolo intravenoso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes.
Hipersensibilidad a cualquiera de los otros agentes antibacterianos carbapenemicos.
Hipersensibilidad severa (por ejemplo reacción anafiláctica o reacción severa en la piel) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactamico (por ejemplo penicilinas cefalosporinas)

Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

La sección de meropenem para el tratamiento de un paciente de manera individual debe tomar en cuenta la pertinencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenemico, basándose en factores como la severidad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes al carbapenem.

Al igual que con todos los antibióticos betalactamicos se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones fatales.

Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenems, penicilinas u otros o antibióticos betalactamicos también pueden ser hipersensibles al meropenem antes de iniciar la terapia con meropenem. Es necesario realizar un estudio cuidadoso sobre antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos betalactamicos.

Si ocurre una reacción alérgica severa, el producto farmacéutico deberá interrumpirse y será necesario tomar medidas apropiadas.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa asociados al antibiótico, cuya gravedad puede ser leve o llegar a ser mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de meropenem. En caso de Cortridium difícilmente deberá considerarse la interrupción de la terapia con meropenem y la administración de un tratamiento específico.

No deberán administrarse productos farmacéuticos que inhiban el peristaltismo.

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones durante el tratamiento con carpabenemes, incluyendo meropenem.

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y citosis) la función hepática deberá monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento con meropenem.

Uso en pacientes con enfermedad hepática durante el tratamiento con meropenem, deberá monitorearse la función hepática en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, No se requieren ajustes de la dosis.

Durante el tratamiento con meropenem, es posible desarrollar una prueba de Coombs directa o indirecta que resulte positiva.

No se recomienda el uso concomitante de meropenem, es posible desarrollar una prueba de Coombs directa o indirecta que resulte positiva.

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico o valproato de sodio.

Meropenem contiene sodio:

El polvo para solución inyectable o infusión meropenem Hospira 500 mg contiene aproximadamente 2.0 mEq. De sodio por vial lo cual debe tomarse en cuenta para los pacientes que tienen una dieta baja en sodio.

3.3.6. ACTOS PIOGLITAZONA 30 mg

Expediente : 19907170
Radicado : 2014112219
Fecha : 2014/09/29
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 33,06 mg de pioglitazona clorhidrato equivalente a 30 mg pioglitazona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glicémico en los pacientes con diabetes tipo 2 que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Acta No. 27 de 2014

Página 497 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Está contraindicada la iniciación de la terapia con la pioglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida clase iii o iv. La pioglitazona está contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad a este producto o a cualquiera de sus componentes. Menores de 18 años, embarazo, lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión SOLID 1000305276
- Inserto versión R01/2014

Indicaciones: “Pioglitazona está indicada como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino-dependiente, DMNID). Pioglitazona está indicada como monoterapia. También está indicada para uso en combinación con una sulfonilurea, metformina o insulina, cuando la dieta y el ejercicio más el agente único no conducen a un control glucémico adecuado.

El manejo de la diabetes tipo 2 también debe incluir asesoría nutricional, reducción del peso corporal según necesidad y ejercicio. Estos esfuerzos son importantes, no solamente en el tratamiento primario de la diabetes tipo 2, sino también en el mantenimiento de la eficacia de la terapia farmacológica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la pioglitazona; este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la pioglitazona o a cualquiera de sus excipientes, con el fin de evitar una reacción de hipersensibilidad potencialmente seria. El tratamiento con pioglitazona está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida de clase III o IV de la NYHA. Menores de 18 años, embarazo y lactancia”

Advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos disponibles sugieren un pequeño incremento del riesgo de cáncer vesical en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, particularmente en los pacientes tratados durante los períodos más

prolongados. Por consiguiente, la terapia no debe instaurarse en pacientes con cáncer activo de la vejiga urinaria, y debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de cáncer vesical. Los pacientes deben ser advertidos para que busquen atención médica en caso de observar hematuria macroscópica u otros síntomas como desarrollo de urgencia urinaria durante el tratamiento.

Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca congestiva:

Pioglitazona, al igual que otras tiazolidindionas, puede causar retención de líquidos, lo cual puede exacerbar o precipitar una insuficiencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas, y, si se encuentra deterioro del estado cardíaco, debe considerarse la discontinuación de pioglitazona.

La terapia de pioglitazona debe instaurarse con la dosis aprobada más baja en los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica (clases I y II de la NYHA). Si se requiere titulación subsiguiente de la dosis, los incrementos deben hacerse gradualmente sólo después de varios meses de tratamiento, con control estrecho de la ganancia de peso, desarrollo de edema o exacerbación de la insuficiencia cardíaca.

Cáncer vesical:

Los casos de cáncer vesical fueron reportados más frecuentemente en un meta-análisis de estudios clínicos controlados con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0.15%) que en los grupos de control (7 casos en 10.212 pacientes, 0.07%) (HR-2.64 [IC 95% 1.11-6.31, P = 0.029]). Después de excluir los pacientes en quienes la exposición a la sustancia del estudio fue menor de un año al establecer el diagnóstico de cáncer vesical, hubo 7 casos (0.06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0.02%) en el grupo de control. En un reporte provisional de cinco años, de un estudio observacional de cohorte de 10 años, se encontró un incremento no significativo del riesgo de cáncer vesical en los sujetos expuestos previamente versus los sujetos nunca expuestos a este producto (HR 1.2 [IC 95% 0.9-1.5]). En comparación con los nunca expuestos, una duración de la exposición a pioglitazona mayor de 12 meses se asoció con un aumento del riesgo (HR 1.4 [IC 95% 0.9-2.1]), lo que alcanzó significancia estadística luego de más de 24 meses de utilizar este producto (HR 1.4 [IC 95% 1.03-2.0]).

Monitoreo de la función hepática:

En la etapa de post-marketing se han recibido reportes ocasionales de disfunción hepatocelular. Por tal razón, los pacientes tratados con pioglitazona deben someterse a monitoreo de las enzimas hepáticas antes de iniciar la terapia y periódicamente

después de iniciada. No debe utilizarse pioglitazona en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas (ALT >2.5 veces el límite superior normal) o con cualquier otra evidencia de enfermedad hepática. La terapia actual de pioglitazona debe ser descontinuada si los niveles de ALT son persistentemente mayores de 3 veces el límite superior normal, y los síntomas sugestivos de disfunción hepática deben indicar la necesidad de monitoreo de las enzimas hepáticas. Dependiendo de los resultados de las pruebas de laboratorio, la decisión de continuar la terapia debe basarse en el juicio clínico; en presencia de ictericia, el tratamiento debe ser descontinuado.

Ganancia de Peso:

En los estudios clínicos y en la experiencia de post-marketing con pioglitazona se observó ganancia de peso, de manera que debe controlarse el peso del paciente. Dado que el control alimentario es parte del tratamiento de la diabetes, los pacientes deben seguir estrictamente una dieta de calorías controladas

Hematología:

En estudios comparativos controlados de la terapia de pioglitazona se encontró una leve reducción del nivel promedio de la hemoglobina (reducción relativa de 4%) y el hematócrito (reducción relativa de 4.1%), compatibles con hemodilución. También se observaron cambios similares con metformina (reducción relativa de la hemoglobina 3-4% y del hematócrito 3.6-4.1%) y, en menor proporción, con sulfonilurea (reducción relativa de la hemoglobina 1-2% y del hematócrito 1-3.2%).

Ovulación:

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico pueden reanudar la ovulación después del tratamiento con pioglitazona, como consecuencia de un aumento en la acción de la insulina. Por lo tanto, estas pacientes deben ser advertidas del riesgo de embarazo; si la paciente desea quedar encinta o si se confirma el embarazo, el tratamiento debe ser descontinuado.

Otros Efectos:

La pioglitazona contiene lactosa monohidrato y por esta razón no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. Pioglitazona ejerce su efecto anti-hiperglucemiante solamente en presencia de insulina y por ende no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o durante el tratamiento de una cetoacidosis diabética.

Embarazo:

Este producto no debe ser utilizado durante la gestación, a menos que los beneficios percibidos superen los riesgos potenciales.

No se han generado datos adecuados en humanos para demostrar la seguridad de pioglitazona, sola o en combinación con metformina o glimepirida, durante la gestación.

En los estudios realizados en animales se observó retardo del parto y toxicidad embrionaria en ratas con dosis de 40 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos, basada en mg/m²) y en conejos con dosis orales de 160 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos, basada en mg/m²). Sin embargo, la pioglitazona no fue teratogénica en las ratas en dosis orales hasta de 80 mg/kg ni en los conejos en dosis hasta de 160 mg/kg durante la organogénesis (17 veces y 40 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos basada en mg/m², respectivamente). Se observó restricción del crecimiento fetal, la cual fue atribuida a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna normal e incremento de la resistencia a la insulina gestacional, condiciones que son necesarias para el desarrollo del feto.

Lactancia:

Este producto no debe ser administrado a mujeres que estén amamantando a sus hijos, o la alimentación al pecho deberá ser descontinuada si el uso del producto se considera esencial.

La pioglitazona está presente en la leche de las ratas lactantes tratadas con el producto, aunque no se sabe si sucede lo mismo en la leche maternal humana. La pioglitazona no debe ser administrada a las mujeres durante el período de lactancia.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

Nuevas Indicaciones: Pioglitazona está indicada como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2

(diabetes mellitus no insulino-dependiente, DMNID) que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional. También está indicada para uso en combinación con una sulfonilurea, metformina o insulina, cuando la dieta y el ejercicio más el agente único no conducen a un control glucémico adecuado.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la pioglitazona; este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la pioglitazona o a cualquiera de sus excipientes, con el fin de evitar una reacción de hipersensibilidad potencialmente seria. El tratamiento con pioglitazona está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida de clase III o IV de la NYHA. Menores de 18 años, embarazo y lactancia”

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos disponibles sugieren un pequeño incremento del riesgo de cáncer vesical en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, particularmente en los pacientes tratados durante los períodos más prolongados. Por consiguiente, la terapia no debe instaurarse en pacientes con cáncer activo de la vejiga urinaria, y debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de cáncer vesical. Los pacientes deben ser advertidos para que busquen atención médica en caso de observar hematuria macroscópica u otros síntomas como desarrollo de urgencia urinaria durante el tratamiento.

Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca congestiva:

Pioglitazona, al igual que otras tiazolidindionas, puede causar retención de líquidos, lo cual puede exacerbar o precipitar una insuficiencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas, y, si se encuentra deterioro del estado cardíaco, debe considerarse la discontinuación de pioglitazona.

La terapia de pioglitazona debe instaurarse con la dosis aprobada más baja en los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica (clases I y II de la NYHA). Si se requiere titulación subsiguiente de la dosis, los incrementos deben hacerse gradualmente sólo después de varios meses de tratamiento, con control estrecho de la ganancia de peso, desarrollo de edema o exacerbación de la insuficiencia cardíaca.

Cáncer vesical:

Los casos de cáncer vesical fueron reportados más frecuentemente en un meta-análisis de estudios clínicos controlados con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0.15%) que en los grupos de control (7 casos en 10.212 pacientes, 0.07%) (HR-2.64 [IC 95% 1.11-6.31, P = 0.029]). Después de excluir los pacientes en quienes la exposición a la sustancia del estudio fue menor de un año al establecer el diagnóstico de cáncer vesical, hubo 7 casos (0.06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0.02%) en el grupo de control. En un reporte provisional de cinco años, de un estudio observacional de cohorte de 10 años, se encontró un incremento no significativo del riesgo de cáncer vesical en los sujetos expuestos previamente versus los sujetos nunca expuestos a este producto (HR 1.2 [IC 95% 0.9-1.5]). En comparación con los nunca expuestos, una duración de la exposición a pioglitazona mayor de 12 meses se asoció con un aumento del riesgo (HR 1.4 [IC 95% 0.9-2.1]), lo que alcanzó significancia estadística luego de más de 24 meses de utilizar este producto (HR 1.4 [IC 95% 1.03-2.0]).

Monitoreo de la función hepática:

En la etapa de post-marketing se han recibido reportes ocasionales de disfunción hepatocelular. Por tal razón, los pacientes tratados con pioglitazona deben someterse a monitoreo de las enzimas hepáticas antes de iniciar la terapia y periódicamente después de iniciada. No debe utilizarse pioglitazona en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas (ALT >2.5 veces el límite superior normal) o con cualquier otra evidencia de enfermedad hepática. La terapia actual de pioglitazona debe ser descontinuada si los niveles de ALT son persistentemente mayores de 3 veces el límite superior normal, y los síntomas sugestivos de disfunción hepática deben indicar la necesidad de monitoreo de las enzimas hepáticas. Dependiendo de los resultados de las pruebas de laboratorio, la decisión de continuar la terapia debe basarse en el juicio clínico; en presencia de ictericia, el tratamiento debe ser descontinuado.

Ganancia de Peso:

En los estudios clínicos y en la experiencia de post-marketing con pioglitazona se observó ganancia de peso, de manera que debe controlarse el peso del paciente. Dado que el control alimentario es parte del tratamiento de la diabetes, los pacientes deben seguir estrictamente una dieta de calorías controladas

Hematología:

En estudios comparativos controlados de la terapia de pioglitazona se encontró una leve reducción del nivel promedio de la hemoglobina (reducción relativa de 4%) y el hematócrito (reducción relativa de 4.1%), compatibles con hemodilución. También se observaron cambios similares con metformina (reducción relativa de la hemoglobina 3-4% y del hematócrito 3.6-4.1%) y, en menor proporción, con sulfonilurea (reducción relativa de la hemoglobina 1-2% y del hematócrito 1-3.2%).

Ovulación:

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico pueden reanudar la ovulación después del tratamiento con pioglitazona, como consecuencia de un aumento en la acción de la insulina. Por lo tanto, estas pacientes deben ser advertidas del riesgo de embarazo; si la paciente desea quedar encinta o si se confirma el embarazo, el tratamiento debe ser discontinuado.

Otros Efectos:

La pioglitazona contiene lactosa monohidrato y por esta razón no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. Pioglitazona ejerce su efecto anti-hiperglucemiante solamente en presencia de insulina y por ende no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o durante el tratamiento de una cetoacidosis diabética.

Embarazo:

Este producto no debe ser utilizado durante la gestación, a menos que los beneficios percibidos superen los riesgos potenciales.

No se han generado datos adecuados en humanos para demostrar la seguridad de pioglitazona, sola o en combinación con metformina o glimepirida, durante la gestación.

En los estudios realizados en animales se observó retardo del parto y toxicidad embrionaria en ratas con dosis de 40 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos, basada en mg/m²) y en conejos con dosis orales de 160 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos, basada en mg/m²). Sin embargo, la pioglitazona no fue teratogénica en las ratas en dosis orales hasta de 80 mg/kg ni en los conejos en dosis hasta de 160 mg/kg durante la organogénesis (17 veces y 40 veces la dosis

oral máxima recomendada en humanos basada en mg/m², respectivamente). Se observó restricción del crecimiento fetal, la cual fue atribuida a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna normal e incremento de la resistencia a la insulina gestacional, condiciones que son necesarias para el desarrollo del feto.

Lactancia:

Este producto no debe ser administrado a mujeres que estén amamantando a sus hijos, o la alimentación al pecho deberá ser descontinuada si el uso del producto se considera esencial.

La pioglitazona está presente en la leche de las ratas lactantes tratadas con el producto, aunque no se sabe si sucede lo mismo en la leche maternal humana. La pioglitazona no debe ser administrada a las mujeres durante el período de lactancia.

En cuanto al Inserto y la Información para Prescribir, el interesado debe ajustarlos a las indicaciones conceptuadas y reenviarlos para su evaluación.

3.3.7. APEPLUS®

Expediente : 19942490
Radicado : 2014015697
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de finasteride

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, este fármaco no debe administrarse en mujeres y niños. Los pacientes tratados con este medicamento deben ser cuidadosamente controlados por posible obstrucción uropática.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

Acta No. 27 de 2014

Página 505 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de referencia:

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicación: Hipersensibilidad al medicamento. Este fármaco no debe administrarse en mujeres y niños.

Precauciones y advertencias: los pacientes tratados con este medicamento deben ser cuidadosamente controlados por posible obstrucción uropática. Antes de iniciar el tratamiento de la HPB y periódicamente, es importante realizar tacto rectal, así como otras pruebas diagnósticas para descartar cáncer de próstata. No se ha demostrado ningún beneficio clínico para cáncer de próstata, ni tampoco reducir el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en pacientes tratados con finasterida. La finasterida reduce las concentraciones de PSA, y puede interferir con su correcta interpretación. Por lo anterior se deben evaluar cuidadosamente los aumentos sostenidos del PSA durante el tratamiento. Cualquier incremento en los niveles de PSA mientras el paciente toma finasterida, puede indicar la presencia de cáncer de próstata y deben ser evaluados con cuidado, incluso si esos valores se encuentran dentro del rango normal. Se deben monitorear estrechamente los efectos del medicamento relacionados con aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado e instar a los médicos a reportar los casos relacionados como sospechosos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación “Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna” para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que no hay suficiente evidencia clínica que permita soportarla para la concentración de 1 mg.

3.3.8. RISPERDAL QUICKET® TABLETAS DE 0.5 mg

Expediente : 19936267
Radicado : 2013080397
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta orodispersable contiene risperidona 0,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta bucal

Indicaciones: Alternativa en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la risperidona. Embarazo y lactancia. Puede producir hipotensión ortostática e interferir con actividades que requieran agudeza visual, puede antagonizar los efectos de la levodopa y otros agonistas dopaminérgicos

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la solicitud del interesado de homologar las indicaciones del producto Risperdal Quicklet® Tabletas de 0.5 mg con las autorizadas para el producto Risperdal® Tabletas de 1.0 mg (expediente: 49090) así:

De: Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.

A: Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.

Lo anterior, con base al concepto del Acta No. 38 de 2003, numeral 2.6.8.

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, se aclara que se recomendó la unificación de indicaciones en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.3.2., para los productos Risperdal® Tabletas 1 mg, 2 mg, y 3 mg Risperdal® Quicklet tabletas 0.5 mg, 1 mg, 2 mg y Risperdal® 1 mg/mL, quedando así:

Indicaciones: Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de agitación, agresión o síntomas sicóticos en pacientes con demencia moderada a grave de tipo Alzheimer. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.

Acta No. 27 de 2014

Página 507 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Adicionalmente, se informa al interesado que mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.6.1, se llamó a revisión de oficio a todos los productos que contienen como principio activo antipsicóticos para incluir la frase “Existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada a demencia” en las Advertencias del producto, la cual debe aparecer en el etiquetado del mismo.

3.3.9. RISPERDAL® QUICKLET® TABLETAS 1 mg

Expediente : 19936268

Radicado : 2013089905

Fecha : 2014/09/24

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

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 1mg de risperidona

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la risperidona, embarazo y lactancia. Puede producir hipotensión ortoestática e interferir con actividades que requieran agudeza visual, puede interactuar con otros depresores del sistema nervioso central. Puede antagonizar los efectos de los levodopa y otros agonistas dopaminérgicos. Se han presentado accidentes cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona. Por tener apártame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la solicitud del interesado de homologar las indicaciones del producto Risperdal Quicklet® Tabletas de 1.0 mg con las autorizadas para el producto Risperdal® Tabletas de 1.0 mg (expediente: 49090) así:

De: Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.

A: Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.

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, se aclara que se recomendó la unificación de indicaciones en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.3.2., para los productos Risperdal® Tabletás 1 mg, 2 mg, y 3 mg Risperdal® Quicklet tabletas 0.5 mg, 1 mg, 2 mg y Risperdal® 1 mg/mL, quedando así:

Indicaciones: Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de agitación, agresión o síntomas sicóticos en pacientes con demencia moderada a grave de tipo Alzheimer. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.

Adicionalmente, se informa al interesado que mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.6.1, se llamó a revisión de oficio a todos los productos que contienen como principio activo antipsicóticos para incluir la frase “Existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada a demencia” en las Advertencias del producto, la cual debe aparecer en el etiquetado del mismo.

**3.3.10. CAPOTEN TABLETAS 25 mg
CAPOTEN TABLETAS 50 mg**

Expediente : 226168/226167
Radicado : 2014131852/2014131855
Fecha : 2014/10/14
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene captopril 25 mg
Cada tableta contiene captopril 50 mg

Acta No. 27 de 2014

Página 509 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardiaca que no responde a la terapia convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, nefropatías, embarazo, lactancia, en el paciente debe evaluarse periódicamente sedimento urinario, proteinuria y leucograma.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión CCDS del 21 de Mayo de 2014

Nuevas Indicaciones:

Hipertensión: Capoten[®] está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Capoten[®] es efectivo sólo y en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos del tipo de las tiazidas. Los efectos sobre la reducción de presión sanguínea del captopril y las tiazidas son aditivos.

Insuficiencia cardiaca: Capoten[®] está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. Aunque el efecto benéfico del captopril en la insuficiencia cardiaca no requiere de la presencia de digital, la mayoría de estudios clínicos con captopril han sido en pacientes que reciben tratamiento con digital y diuréticos.

Nuevas Contraindicaciones:

Capoten[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a captopril o cualquiera de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (p. ej. un paciente que ha presentado angioedema con el tratamiento con cualquiera otro inhibidor de la ECA).

Capoten[®] está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Acta No. 27 de 2014

Página 510 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El uso simultáneo de inhibidores de la ECA con productos que contienen Aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Nuevas Advertencias y Precauciones de uso:

Reacciones Anafilactoides y Posiblemente Relacionadas:

Puesto que la ECA es esencial para la degradación de la bradicinina endógena los pacientes que reciben inhibidores de la ECA, incluyendo captopril, están expuestos a una variedad de reacciones adversas desde las muy leves como tos, hasta otras más serias como las que se describen a continuación:

Angioedema de Cabeza y Cuello: Se ha reportado angioedema en las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo al captopril. Si el angioedema involucra a la lengua, la glotis o la laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas y ésta es fatal. Debe instituirse rápidamente tratamiento de urgencia, incluyendo aunque no necesariamente limitado a la administración subcutánea de una solución de epinefrina al 1:1000. El edema de la cara, membranas mucosas de la boca y labios y el edema de las extremidades, generalmente desaparece con la suspensión del captopril; algunos casos requirieron tratamiento médico.

Pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA han reportado tener mayor incidencia de angioedema comparado con otros pacientes.

Angioedema Intestinal: Se ha reportado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náusea o vómito), en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de la C-1 estearasa fueron normales. El angioedema fue diagnosticado por ultrasonido o escaneo CT abdominal, durante una cirugía y los síntomas desaparecieron al suspender el tratamiento. El angioedema intestinal debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Reacción anafiláctica durante la desensibilización: Dos pacientes que estaban siendo desensibilizados con veneno de himenoptera mientras recibían tratamiento con otro inhibidor de la ECA, enalapril, tuvieron una reacción anafiláctica que puso en riesgo su vida. En los mismos pacientes, la reacción se evitó cuando el inhibidor de la ECA se interrumpe temporalmente, pero reapareció de nuevo tras la reexposición inadvertida. Por lo tanto se debe tener precaución al utilizar cualquier inhibidor de la ECA en pacientes sometidos a procedimientos de desensibilización.

Acta No. 27 de 2014

Página 511 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Reacción Anafiláctica Durante la Diálisis de Alto Flujo/Exposición a membrana Aferesis de Lipoproteínas: Reacciones anafilactoides se han reportado en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo. Reacciones anafilactoides se han reportado en pacientes sometidos a aferesis de lipoproteínas de baja densidad con adsorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes se debe contemplar la utilización de una membrana de diálisis distinta o diferente tratamiento farmacológico.

Neutropenia/agranulocitosis:

El riesgo de neutropenia depende del estado clínico del paciente.

La neutropenia es muy rara ($<0.02\%$) en pacientes con hipertensión que tiene una función renal normal ($\text{Cr}_s < 1.6 \text{ mg/dL}$ y sin enfermedad vascular colágena).

En pacientes con algún grado de insuficiencia renal (creatinina sérica de por lo menos 1.6 mg/dL) pero sin enfermedad vascular colágena, el riesgo de neutropenia en estudios clínicos fue de 0.2% , una frecuencia 15 veces mayor que para la hipertensión no complicada. Las dosis diarias de captopril fueron relativamente altas en estos pacientes, particularmente por su función renal disminuida. En pacientes con insuficiencia renal, el uso de alopurinol concomitantemente con captopril se ha asociado con neutropenia.

En pacientes con enfermedad vascular colágena (por ej. LES, escleroderma) y falla renal, la neutropenia ocurrió en el 3.7% de los pacientes en estudios clínicos.

Mientras que en ninguno de más de 750 pacientes en estudios clínicos formales de insuficiencia cardíaca desarrolló neutropenia, si ha ocurrido en la experiencia postventa. Cerca de la mitad de los casos reportados han presentado un valor de creatinina sérica mayor o igual a 1.6 mg/dL y más del 75% fueron en pacientes que también estaban recibiendo procainamida. En insuficiencia cardíaca los mismos factores de riesgo de asocian a la neutropenia (por ej. falla renal, etc.).

La neutropenia se ha detectado generalmente en los tres primeros meses después de que se inició captopril. El examen de la médula ósea en pacientes con neutropenia mostró en forma consistente hipoplasia mieloide, frecuentemente acompañada de hipoplasia eritroide y disminución en el número de megacariocitos (por ejemplo, médula ósea hipoplásica y pancitopenia); algunas veces se observó anemia y trombocitopenia. En general, los neutrófilos volvieron a la normalidad dos semanas después de que se suspendió el captopril y las infecciones graves se limitaron a casos complejos. Aproximadamente el 13% de los casos de neutropenia terminaron en forma fatal, pero casi todas las muertes fueron en pacientes con enfermedades graves, como

enfermedad vascular colágena, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca o tratamiento con inmunosupresores o una combinación de estos factores.

La evaluación del paciente hipertenso o con insuficiencia cardiaca siempre debe incluir la valoración de la función renal.

Si el captopril es utilizado en pacientes con alteración de la función renal, se debe evaluar la cuenta de leucocitos y la cuenta diferencial antes de empezar el tratamiento y a intervalos de aproximadamente dos semanas durante tres meses y posteriormente en forma periódica.

En pacientes con enfermedad vascular colágena o que están expuestos a otros medicamentos que se sabe afectan a las células blancas o a la respuesta inmune, particularmente cuando está afectada la función renal, el captopril se debe usar solamente después de una evaluación de riesgo y beneficio utilizándolo con precaución. Los pacientes con complicaciones tratados con captopril se les deben pedir que informen cualquier signo de infección (por ejemplo, faringitis, fiebre). Si se sospecha una infección, se debe hacer cuanto antes una cuenta de glóbulos blancos.

Ya que la suspensión del captopril y otros medicamentos generalmente es seguida de una rápida recuperación de la cuenta leucocitaria a la normalidad, cuando se encuentra neutropenia (cuenta de neutrófilos menor de $1000/\text{mm}^3$), el médico debe suspender el captopril y vigilar estrechamente la evolución del paciente.

Proteinuria

Sé encontró proteinuria mayor de 1 g por día aproximadamente en 0.7% de los pacientes que recibieron captopril. Cerca del 90% tenían evidencia de enfermedad renal previa o recibieron dosis relativamente altas de captopril, o ambas.

Se observó síndrome nefrótico en una quinta parte de los pacientes con proteinuria. En la mayoría de los casos de proteinuria disminuyó o desapareció en seis meses con o sin captopril.

Los parámetros de función renal como el nitrógeno ureico y la creatinina, rara vez se alteraron en los pacientes con proteinuria.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 207 pacientes diabéticos con nefropatía y proteinuria (≥ 500 mg por día) que recibían 75 mg/día de captopril durante tres años, se observó una reducción consistente de la proteinuria. Se desconoce si el efecto a largo plazo se observa en pacientes con otros tipos de enfermedad renal.

Los pacientes con enfermedad renal previa o aquellos que reciban captopril a dosis mayores de 150 mg/día, deben tener determinaciones de las proteínas urinarias (con tiras reactivas en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y posteriormente en forma periódica.

Hipotensión

Raras veces se ha observado, hipotensión excesiva en pacientes hipertensos, pero es una posible consecuencia de utilizar captopril en individuos depletados de sal / volumen (como los tratados enérgicamente con diuréticos), en pacientes con insuficiencia cardíaca o en diálisis renal.

En hipertensión, se puede disminuir la posibilidad de hipotensión suspendiendo los diuréticos o incrementando la ingesta de sal una semana antes de iniciar el tratamiento con Capoten® o iniciando el tratamiento con dosis pequeñas (6.25 o 12.5 mg). De forma alternativa se puede monitorizar al paciente en el consultorio durante una hora después de la primera dosis. La hipotensión transitoria no contraindica continuar con las dosis posteriores una vez que la Presión Arterial se restablece.

En la insuficiencia cardíaca, cuando la presión arterial era normal o baja, hubo disminuciones transitorias mayores del 20% de la presión sanguínea media en aproximadamente la mitad de los pacientes. Esta hipotensión transitoria es más probablemente que ocurra después de alguna de las primeras dosis y generalmente es bien tolerada y no produce síntomas o sólo mareo leve, aunque en raras ocasiones se ha asociado con arritmia o trastornos de conducción. La hipotensión fue la razón para la suspensión del medicamento en el 3.6% de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Debido a la potencial caída de la presión arterial en estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estrecha vigilancia médica. Una dosis inicial de 6.25 o 12.5 mg dos veces al día o tres veces al día puede minimizar el efecto hipotensor. Los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis de captopril y/o del diurético.

La hipotensión por sí misma no es una razón para suspender el captopril. Cierta disminución de la presión arterial es común y deseable al inicio del tratamiento con Capoten® en la insuficiencia cardíaca. La magnitud de la disminución es mayor en los períodos iniciales del tratamiento; este efecto se estabiliza en una o dos semanas y generalmente regresa a los niveles previos al tratamiento en unos dos meses, sin reducción de la eficacia terapéutica.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/neonatal:

Acta No. 27 de 2014

Página 514 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cuando se utilizan durante el embarazo, los inhibidores de la ECA pueden provocar daño e incluso la muerte del feto en desarrollo. En caso de detectarse un embarazo, el uso de Capoten® debe ser discontinuado tan pronto como ello sea posible.

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociado con daños fetales y neonatales que incluyen hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte. También se ha reportado la incidencia de oligohidramnios, presumiblemente a causa de la disminución de la función renal del feto; la incidencia de oligohidramnios en estas condiciones ha sido asociada con contracturas de los miembros del feto, con deformación craneofacial y con el desarrollo de pulmones hipoplásicos. En forma adicional, ha habido reportes de prematuridad, de retraso del crecimiento intrauterino y de ductus arteriosus patente.

Más recientemente, ha habido reportes de prematuridad, de ductus arteriosus patente y otras malformaciones cardíacas estructurales, así como de malformaciones neurológicas luego de la exposición al captopril limitada al primer trimestre del embarazo. Cuando las pacientes quedan embarazadas, los médicos deben realizar todos los esfuerzos posibles por discontinuar cuanto antes el uso de Capoten®.

En raras ocasiones (probablemente en menos de uno de cada mil embarazos), es imposible encontrar alternativas a los inhibidores de la ECA. En estos casos poco frecuentes, es necesario informar a las madres acerca de los riesgos potenciales para el feto y llevar a cabo exámenes de ultrasonido en serie con el fin de evaluar el ambiente intra-amniótico. En caso de observarse oligohidramnios, el uso de Capoten® debe ser discontinuado a menos que se considere que es indispensable para conservar la vida de la madre. Dependiendo de la semana de embarazo, puede resultar apropiado llevar a cabo una prueba estresante de tolerancia a las contracciones (contractions stress testing, o CST), una prueba no estresante (non-stress test, o NST) o una determinación del perfil biofísico (biophysical profiling, o BPP). Sin embargo, las pacientes y los médicos deberán estar conscientes de la posibilidad de que los oligohidramnios no se presenten sino hasta después de que el feto ya ha sufrido un daño irreversible.

Los infantes con un historial de exposición in útero a inhibidores de la ECA deben ser sujetos a una vigilancia estrecha para detectar la posible aparición de hipotensión, oliguria e hipercalemia. En caso de detectarse oligouria, es necesario adoptar una estrategia de mantenimiento de la presión sanguínea y de la perfusión renal. Puede resultar necesario recurrir a la transfusión de recambio o a la diálisis con el fin de revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada. Si bien es posible eliminar el

captopril de la circulación en adultos por medio de la hemodiálisis, los datos acerca de eliminar dicho medicamento de la circulación en neonatos o niños son inadecuados. La diálisis peritoneal no elimina el captopril en forma eficaz y no existe información acerca del uso de la transfusión de intercambio para eliminar el captopril de la circulación general.

Cuando se administró captopril a conejos en dosis de 0.8 a 70 veces (en una base de mg/kg) la dosis humana máxima recomendada, se observaron bajas incidencias de malformaciones craneoencefálicas. No se observaron efectos teratogénicos en estudios a ratas o hamsters preñados. En una base de mg/kg, las dosis usadas que fueron 150 veces superiores en hamsters y 625 veces superiores en ratas de las recomendadas para uso humano.

Falla Hepática

Rara vez se ha asociado a los inhibidores de la ECA con un síndrome que inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. El mecanismo del síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben cualquier inhibidor de la ECA y presentan ictericia o elevación marcada de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir atención médica adecuada.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

El uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Función renal alterada:

Hipertensión. Algunos pacientes con enfermedad renal, particularmente aquellos con estenosis arterial severa; han desarrollado elevaciones de la úrea y creatinina sérica después de la reducción de la presión sanguínea con captopril. Estos incrementos son usualmente reversibles luego de la discontinuación de la terapia. Puede ser necesario disminuir la dosis de captopril y/o suspender el diurético. Es posible que algunos de estos pacientes no normalicen la presión sanguínea y así mantengan una perfusión renal adecuada.

Insuficiencia cardíaca: Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan elevaciones estables de úrea y creatinina sérica mayores de 20% por arriba de la

normal o de la basal durante el tratamiento a largo plazo con captopril. Menos de 5% de los pacientes, en particular aquellos con enfermedad renal previa severa, requieren la suspensión del tratamiento debido a un incremento progresivo de la creatinina; la mejoría subsecuente probablemente depende de la severidad de la enfermedad renal subyacente.

Hipercalemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA incluyendo el captopril. Cuando se utilizan inhibidores de la ECA, los pacientes en riesgo de desarrollar hipercalemia son aquellos con: insuficiencia renal, diabetes mellitus y los que reciben concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio; o algunos otros medicamentos asociados a elevación del potasio sérico (por ej. heparina).

Tos: Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA. En forma característica la tos no es productiva, es persistente y desaparece después de suspender el tratamiento. Se debe considerar la tos inducida por inhibidores de la ECA en el diagnóstico diferencial de la tos.

Estenosis valvular: Se piensa, con bases teóricas, que los pacientes con estenosis aórtica pueden estar en riesgo de presentar disminución de la perfusión coronaria cuando son tratados con vasodilatadores debido a que desarrollan disminución de la postcarga.

Cirugía/Anestesia: En pacientes en quienes se realiza cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el captopril bloquea la- formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se presenta hipotensión y se considera que es debida a este mecanismo, se puede corregir mediante expansión de volumen.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Información para prescribir versión CCDS del 21 de Mayo de 2014**

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 27 de 2014

Página 517 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hipertensión: Capoten[®] está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Capoten[®] es efectivo sólo y en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos del tipo de las tiazidas. Los efectos sobre la reducción de presión sanguínea del captopril y las tiazidas son aditivos.

Insuficiencia cardíaca: Capoten[®] está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Aunque el efecto benéfico del captopril en la insuficiencia cardíaca no requiere de la presencia de digital, la mayoría de estudios clínicos con captopril han sido en pacientes que reciben tratamiento con digital y diuréticos.

Nuevas Contraindicaciones:

Capoten[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a captopril o cualquiera de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (p. ej. un paciente que ha presentado angioedema con el tratamiento con cualquiera otro inhibidor de la ECA).

Capoten[®] está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. El uso simultáneo de inhibidores de la ECA con productos que contienen Aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Nuevas Advertencias y Precauciones de uso:

Reacciones Anafilactoides y Posiblemente Relacionadas:

Puesto que la ECA es esencial para la degradación de la bradicinina endógena los pacientes que reciben inhibidores de la ECA, incluyendo captopril, están expuestos a una variedad de reacciones adversas desde las muy leves como tos, hasta otras más serias como las que se describen a continuación:

Angioedema de Cabeza y Cuello: Se ha reportado angioedema en las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo al captopril. Si el angioedema involucra a la lengua, la glotis o la laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías aéreas y ésta es fatal. Debe instituirse rápidamente tratamiento de urgencia, incluyendo aunque no necesariamente limitado a la administración subcutánea de una solución de epinefrina al 1:1000. El edema de la cara,

membranas mucosas de la boca y labios y el edema de las extremidades, generalmente desaparece con la suspensión del captopril; algunos casos requirieron tratamiento médico.

Pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA han reportado tener mayor incidencia de angioedema comparado con otros pacientes.

Angioedema Intestinal: Se ha reportado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náusea o vómito), en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de la C-1 esterasa fueron normales. El angioedema fue diagnosticado por ultrasonido o escaneo CT abdominal, durante una cirugía y los síntomas desaparecieron al suspender el tratamiento. El angioedema intestinal debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Reacción anafiláctica durante la desensibilización: Dos pacientes que estaban siendo desensibilizados con veneno de himenoptera mientras recibían tratamiento con otro inhibidor de la ECA, enalapril, tuvieron una reacción anafiláctica que puso en riesgo su vida. En los mismos pacientes, la reacción se evitó cuando el inhibidor de la ECA se interrumpe temporalmente, pero reapareció de nuevo tras la reexposición inadvertida. Por lo tanto se debe tener precaución al utilizar cualquier inhibidor de la ECA en pacientes sometidos a procedimientos de desensibilización.

Reacción Anafiláctica Durante la Diálisis de Alto Flujo/Exposición a membrana Aferesis de Lipoproteínas: Reacciones anafilactoides se han reportado en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo. Reacciones anafilactoides se han reportado en pacientes sometidos a aferesis de lipoproteínas de baja densidad con adsorción de sulfato de dextrano. En estos pacientes se debe contemplar la utilización de una membrana de diálisis distinta o diferente tratamiento farmacológico.

Neutropenia/agranulocitosis:

El riesgo de neutropenia depende del estado clínico del paciente.

La neutropenia es muy rara ($<0.02\%$) en pacientes con hipertensión que tiene una función renal normal ($\text{Cr}_s < 1.6 \text{ mg/dL}$ y sin enfermedad vascular colágena).

En pacientes con algún grado de insuficiencia renal (creatinina sérica de por lo menos 1.6 mg/dL) pero sin enfermedad vascular colágena, el riesgo de neutropenia en estudios clínicos fue de 0.2% , una frecuencia 15 veces mayor que

para la hipertensión no complicada. Las dosis diarias de captopril fueron relativamente altas en estos pacientes, particularmente por su función renal disminuida. En pacientes con insuficiencia renal, el uso de alopurinol concomitantemente con captopril se ha asociado con neutropenia.

En pacientes con enfermedad vascular colágena (por ej. LES, escleroderma) y falla renal, la neutropenia ocurrió en el 3.7% de los pacientes en estudios clínicos.

Mientras que en ninguno de más de 750 pacientes en estudios clínicos formales de insuficiencia cardíaca desarrolló neutropenia, si ha ocurrido en la experiencia postventa. Cerca de la mitad de los casos reportados han presentado un valor de creatinina sérica mayor o igual a 1.6 mg/dL y más del 75% fueron en pacientes que también estaban recibiendo procainamida. En insuficiencia cardíaca los mismos factores de riesgo se asocian a la neutropenia (por ej. falla renal, etc.).

La neutropenia se ha detectado generalmente en los tres primeros meses después de que se inició captopril. El examen de la médula ósea en pacientes con neutropenia mostró en forma consistente hipoplasia mieloide, frecuentemente acompañada de hipoplasia eritroide y disminución en el número de megacariocitos (por ejemplo, médula ósea hipoplásica y pancitopenia); algunas veces se observó anemia y trombocitopenia.

En general, los neutrófilos volvieron a la normalidad dos semanas después de que se suspendió el captopril y las infecciones graves se limitaron a casos complejos. Aproximadamente el 13% de los casos de neutropenia terminaron en forma fatal, pero casi todas las muertes fueron en pacientes con enfermedades graves, como enfermedad vascular colágena, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o tratamiento con inmunosupresores o una combinación de estos factores.

La evaluación del paciente hipertenso o con insuficiencia cardíaca siempre debe incluir la valoración de la función renal.

Si el captopril es utilizado en pacientes con alteración de la función renal, se debe evaluar la cuenta de leucocitos y la cuenta diferencial antes de empezar el tratamiento y a intervalos de aproximadamente dos semanas durante tres meses y posteriormente en forma periódica.

En pacientes con enfermedad vascular colágena o que están expuestos a otros medicamentos que se sabe afectan a las células blancas o a la respuesta inmune, particularmente cuando está afectada la función renal, el captopril se debe usar

solamente después de una evaluación de riesgo y beneficio utilizándolo con precaución.

Los pacientes con complicaciones tratados con captopril se les deben pedir que informen cualquier signo de infección (por ejemplo, faringitis, fiebre). Si se sospecha una infección, se debe hacer cuanto antes una cuenta de glóbulos blancos.

Ya que la suspensión del captopril y otros medicamentos generalmente es seguida de una rápida recuperación de la cuenta leucocitaria a la normalidad, cuando se encuentra neutropenia (cuenta de neutrófilos menor de $1000/\text{mm}^3$), el médico debe suspender el captopril y vigilar estrechamente la evolución del paciente.

Proteinuria

Sé encontró proteinuria mayor de 1 g por día aproximadamente en 0.7% de los pacientes que recibieron captopril. Cerca del 90% tenían evidencia de enfermedad renal previa o recibieron dosis relativamente altas de captopril, o ambas.

Se observó síndrome nefrótico en una quinta parte de los pacientes con proteinuria. En la mayoría de los casos de proteinuria disminuyó o desapareció en seis meses con o sin captopril.

Los parámetros de función renal como el nitrógeno ureico y la creatinina, rara vez se alteraron en los pacientes con proteinuria.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 207 pacientes diabéticos con nefropatía y proteinuria (≥ 500 mg por día) que recibían 75 mg/día de captopril durante tres años, se observó una reducción consistente de la proteinuria. Se desconoce si el efecto a largo plazo se observa en pacientes con otros tipos de enfermedad renal.

Los pacientes con enfermedad renal previa o aquellos que reciban captopril a dosis mayores de 150 mg/día, deben tener determinaciones de las proteínas urinarias (con tiras reactivas en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y posteriormente en forma periódica.

Hipotensión

Raras veces se ha observado, hipotensión excesiva en pacientes hipertensos, pero es una posible consecuencia de utilizar captopril en individuos depletados de sal / volumen (como los tratados energicamente con diuréticos), en pacientes con insuficiencia cardíaca o en diálisis renal.

En hipertensión, se puede disminuir la posibilidad de hipotensión suspendiendo los diuréticos o incrementando la ingesta de sal una semana antes de iniciar el tratamiento con Capoten® o iniciando el tratamiento con dosis pequeñas (6.25 o 12.5 mg). De forma alternativa se puede monitorizar al paciente en el consultorio durante una hora después de la primera dosis. La hipotensión transitoria no contraindica continuar con las dosis posteriores una vez que la Presión Arterial se restablece.

En la insuficiencia cardiaca, cuando la presión arterial era normal o baja, hubo disminuciones transitorias mayores del 20% de la presión sanguínea media en aproximadamente la mitad de los pacientes. Esta hipotensión transitoria es más probablemente que ocurra después de alguna de las primeras dosis y generalmente es bien tolerada y no produce síntomas o sólo mareo leve, aunque en raras ocasiones se ha asociado con arritmia o trastornos de conducción. La hipotensión fue la razón para la suspensión del medicamento en el 3.6% de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Debido a la potencial caída de la presión arterial en estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estrecha vigilancia médica. Una dosis inicial de 6.25 o 12.5 mg dos veces al día o tres veces al día puede minimizar el efecto hipotensor. Los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis de captopril y/o del diurético.

La hipotensión por sí misma no es una razón para suspender el captopril. Cierta disminución de la presión arterial es común y deseable al inicio del tratamiento con Capoten® en la insuficiencia cardiaca. La magnitud de la disminución es mayor en los períodos iniciales del tratamiento; este efecto se estabiliza en una o dos semanas y generalmente regresa a los niveles previos al tratamiento en unos dos meses, sin reducción de la eficacia terapéutica.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/neonatal:

Cuando se utilizan durante el embarazo, los inhibidores de la ECA pueden provocar daño e incluso la muerte del feto en desarrollo. En caso de detectarse un embarazo, el uso de Capoten® debe ser discontinuado tan pronto como ello sea posible.

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociado con daños fetales y neonatales que incluyen hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o

irreversible y muerte. También se ha reportado la incidencia de oligohidramnios, presumiblemente a causa de la disminución de la función renal del feto; la incidencia de oligohidramnios en estas condiciones ha sido asociada con contracturas de los miembros del feto, con deformación craneofacial y con el desarrollo de pulmones hipoplásicos. En forma adicional, ha habido reportes de prematuridad, de retraso del crecimiento intrauterino y de ductus arteriosus patente.

Más recientemente, ha habido reportes de prematuridad, de ductus arteriosus patente y otras malformaciones cardíacas estructurales, así como de malformaciones neurológicas luego de la exposición al captopril limitada al primer trimestre del embarazo. Cuando las pacientes quedan embarazadas, los médicos deben realizar todos los esfuerzos posibles por discontinuar cuanto antes el uso de Capoten®.

En raras ocasiones (probablemente en menos de uno de cada mil embarazos), es imposible encontrar alternativas a los inhibidores de la ECA. En estos casos poco frecuentes, es necesario informar a las madres acerca de los riesgos potenciales para el feto y llevar a cabo exámenes de ultrasonido en serie con el fin de evaluar el ambiente intra-amniótico. En caso de observarse oligohidramnios, el uso de Capoten® debe ser discontinuado a menos que se considere que es indispensable para conservar la vida de la madre. Dependiendo de la semana de embarazo, puede resultar apropiado llevar a cabo una prueba estresante de tolerancia a las contracciones (contractions stress testing, o CST), una prueba no estresante (non-stress test, o NST) o una determinación del perfil biofísico (biophysical profiling, o BPP). Sin embargo, las pacientes y los médicos deberán estar conscientes de la posibilidad de que los oligohidramnios no se presenten sino hasta después de que el feto ya ha sufrido un daño irreversible.

Los infantes con un historial de exposición in útero a inhibidores de la ECA deben ser sujetos a una vigilancia estrecha para detectar la posible aparición de hipotensión, oliguria e hipercalemia. En caso de detectarse oligouria, es necesario adoptar una estrategia de mantenimiento de la presión sanguínea y de la perfusión renal. Puede resultar necesario recurrir a la transfusión de recambio o a la diálisis con el fin de revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal alterada. Si bien es posible eliminar el captopril de la circulación en adultos por medio de la hemodiálisis, los datos acerca de eliminar dicho medicamento de la circulación en neonatos o niños son inadecuados. La diálisis peritoneal no elimina el captopril en forma eficaz y no existe información acerca del uso de la transfusión de intercambio para eliminar el captopril de la circulación general.

Cuando se administró captopril a conejos en dosis de 0.8 a 70 veces (en una base de mg/kg) la dosis humana máxima recomendada, se observaron bajas incidencias de malformaciones craneoencefálicas. No se observaron efectos teratogénicos en estudios a ratas o hamsters preñados. En una base de mg/kg, las dosis usadas que fueron 150 veces superiores en hamsters y 625 veces superiores en ratas de las recomendadas para uso humano.

Falla Hepática

Rara vez se ha asociado a los inhibidores de la ECA con un síndrome que inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. El mecanismo del síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben cualquier inhibidor de la ECA y presentan ictericia o elevación marcada de las enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir atención médica adecuada.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

El uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Función renal alterada:

Hipertensión. Algunos pacientes con enfermedad renal, particularmente aquellos con estenosis arterial severa; han desarrollado elevaciones de la úrea y creatinina sérica después de la reducción de la presión sanguínea con captopril. Estos incrementos son usualmente reversibles luego de la discontinuación de la terapia. Puede ser necesario disminuir la dosis de captopril y/o suspender el diurético. Es posible que algunos de estos pacientes no normalicen la presión sanguínea y así mantengan una perfusión renal adecuada.

Insuficiencia cardíaca: Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan elevaciones estables de úrea y creatinina sérica mayores de 20% por arriba de la normal o de la basal durante el tratamiento a largo plazo con captopril. Menos de 5% de los pacientes, en particular aquellos con enfermedad renal previa severa, requieren la suspensión del tratamiento debido a un incremento progresivo de la

creatinina; la mejoría subsecuente probablemente depende de la severidad de la enfermedad renal subyacente.

Hipercalcemia: Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA incluyendo el captopril. Cuando se utilizan inhibidores de la ECA, los pacientes en riesgo de desarrollar hipercalcemia son aquellos con: insuficiencia renal, diabetes mellitus y los que reciben concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio; o algunos otros medicamentos asociados a elevación del potasio sérico (por ej. heparina).

Tos: Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA. En forma característica la tos no es productiva, es persistente y desaparece después de suspender el tratamiento. Se debe considerar la tos inducida por inhibidores de la ECA en el diagnóstico diferencial de la tos.

Estenosis valvular: Se piensa, con bases teóricas, que los pacientes con estenosis aórtica pueden estar en riesgo de presentar disminución de la perfusión coronaria cuando son tratados con vasodilatadores debido a que desarrollan disminución de la postcarga.

Cirugía/Anestesia: En pacientes en quienes se realiza cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el captopril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se presenta hipotensión y se considera que es debida a este mecanismo, se puede corregir mediante expansión de volumen.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el texto para el empaque (cajas), así:

“Contraindicaciones: Hipersensibilidad al captopril o cualquiera de los excipientes o cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. El uso simultáneo de inhibidores de la ECA con productos que contienen Aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Advertencias: Nefropatía, embarazo y lactancia. Se debe evaluar periódicamente en el paciente el sedimento urinario, la proteinuria y el conteo de leucocitos. ”

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con igual principio activo, forma farmacéutica y concentración, para que ajusten sus contraindicaciones, precavuciones y advertencias, a las conceptuadas.

Así mismo, la Sala considera que dado lo extenso de la anterior información de seguridad de importancia para los usuarios, se debe incluir un inserto con la información completa.

**3.3.11. VALTrex TABLETAS 1g
VALTrex TABLETAS 500 mg**

Expediente : 19953971/9444
Radicado : 2014133413/2014133415
Fecha : 2014/10/16
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene valaciclovir clorhidrato 1112 mg equivalente a valaciclovir 1000 mg

Cada tableta contiene clorhidrato de valaciclovir equivalente a valaciclovir 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento alternativo de herpes zoster. Profilaxis o prevención de la infección por citomegalovirus CMV.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o cualquier componente de su formulación, embarazo y lactancia. Usarse con precaución en pacientes con disfunción renal. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe utilizar con precaución en pacientes que deben mantener el ánimo vigilante.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Aprobación de la Información para Prescribir Versión GDS22/IPI04 del 18 de Junio de 2012
- Aprobación de Inserto Versión GDS22/IPI04 del 18 de Junio de 2012

Acta No. 27 de 2014

Página 526 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Nuevas Indicaciones:

Valtrex está indicado para tratamiento de herpes zoster (culebrillas). Valtrex acelera la resolución del dolor: reduce la duración y la proporción de pacientes con dolor asociado a zoster, el cual incluye neuralgia aguda y post-herpética.

Valtrex está indicado para tratar infecciones cutáneas y de membranas mucosas por herpes simple, incluyendo herpes genital inicial y recurrente.

Valtrex está indicado para tratar herpes labial (fuegos).

Valtrex está indicado para prevenir (suprimir) infecciones recurrentes por herpes simple en piel y membranas mucosas, incluyendo herpes genital.

Valtrex puede reducir la transmisión de herpes genital cuando se toma como terapia supresiva y combinado con prácticas sexuales más seguras.

Valtrex está indicado para profilaxia de infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) tras trasplante de órgano. La profilaxia de CMV con Valtrex reduce rechazo agudo del injerto (pacientes con trasplante renal), infecciones oportunistas y otras infecciones por virus del herpes (virus de herpes simple (HVS por sus siglas en inglés), virus varicela zoster (VVZ por sus siglas en inglés)).

Nuevas Contraindicaciones:

Valtrex está contraindicado en pacientes que se sepa sean hipersensibles a valaciclovir, aciclovir o cualquier componente de la formulación de Valtrex.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Estado de hidratación:

Es necesario tener cuidado para asegurar una ingesta adecuada de líquidos en pacientes en riesgo de deshidratación, en particular personas de edad avanzada.

Uso en pacientes con afección renal y pacientes de edad avanzada:

Aciclovir se elimina por depuración renal, por lo tanto la dosis de valaciclovir debe reducirse en pacientes con afección renal. Es probable que los pacientes de edad avanzada tengan funcionamiento renal reducido y por lo tanto debe tomarse en cuenta

la necesidad de una reducción en este grupo de pacientes. Tanto los pacientes de edad avanzada como los que padecen afecciones renales corren mayor riesgo de desarrollar efectos neurológicos secundarios y deben ser monitoreados de manera cercana para evidencia de estos efectos. En los casos reportados, estas reacciones en general fueron reversibles al discontinuar el tratamiento.

Uso de dosis más altas de Valtrex en afección hepática y trasplante hepático:

Se carece de datos sobre el uso de dosis más altas de Valtrex (4 g o más/día) en pacientes con afección hepática. Por lo tanto, debe ejercitarse cautela al administrar dosis más altas de Valtrex a estos pacientes. No se han realizado estudios específicos de Valtrex en trasplante hepático; sin embargo, se ha demostrado que la profilaxia con dosis altas de aciclovir reduce la infección y enfermedad por CMV.

Uso en herpes genital:

La terapia supresiva con Valtrex reduce el riesgo de transmisión de herpes genital. No cura el herpes genital ni elimina totalmente el riesgo de transmisión. Además de la terapia con Valtrex, se recomienda que los pacientes empleen prácticas sexuales seguras.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Aprobación de la Información para Prescribir Versión GDS22/IPI04 del 18 de Junio de 2012**
- **Aprobación de Inserto Versión GDS22/IPI04 del 18 de Junio de 2012**

Nuevas Indicaciones:

Valtrex está indicado para tratamiento de herpes zoster (culebrillas). Valtrex acelera la resolución del dolor: reduce la duración y la proporción de pacientes con dolor asociado a zoster, el cual incluye neuralgia aguda y post-herpética.

Valtrex está indicado para tratar infecciones cutáneas y de membranas mucosas por herpes simple, incluyendo herpes genital inicial y recurrente.

Valtrex está indicado para tratar herpes labial (fuegos).

Valtrex está indicado para prevenir (suprimir) infecciones recurrentes por herpes simple en piel y membranas mucosas, incluyendo herpes genital.

Valtrex puede reducir la transmisión de herpes genital cuando se toma como terapia supresiva y combinado con prácticas sexuales más seguras.

Valtrex está indicado para profilaxia de infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) tras trasplante de órgano. La profilaxia de CMV con Valtrex reduce rechazo agudo del injerto (pacientes con trasplante renal), infecciones oportunistas y otras infecciones por virus del herpes (virus de herpes simple (HVS por sus siglas en inglés), virus varicela zoster (VVZ por sus siglas en inglés)).

Nuevas Contraindicaciones:

Valtrex está contraindicado en pacientes que se sepa sean hipersensibles a valaciclovir, aciclovir o cualquier componente de la formulación de Valtrex.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Estado de hidratación:

Es necesario tener cuidado para asegurar una ingesta adecuada de líquidos en pacientes en riesgo de deshidratación, en particular personas de edad avanzada.

Uso en pacientes con afección renal y pacientes de edad avanzada:

Aciclovir se elimina por depuración renal, por lo tanto la dosis de valaciclovir debe reducirse en pacientes con afección renal. Es probable que los pacientes de edad avanzada tengan funcionamiento renal reducido y por lo tanto debe tomarse en cuenta la necesidad de una reducción en este grupo de pacientes. Tanto los pacientes de edad avanzada como los que padecen afecciones renales corren mayor riesgo de desarrollar efectos neurológicos secundarios y deben ser monitoreados de manera cercana para evidencia de estos efectos. En los casos reportados, estas reacciones en general fueron reversibles al discontinuar el tratamiento.

Uso de dosis más altas de Valtrex en afección hepática y trasplante hepático:

Se carece de datos sobre el uso de dosis más altas de Valtrex (4 g o más/día) en pacientes con afección hepática. Por lo tanto, debe ejercitarse cautela al administrar dosis más altas de Valtrex a estos pacientes. No se han realizado estudios específicos de Valtrex en trasplante hepático; sin embargo, se ha demostrado que la profilaxia con dosis altas de aciclovir reduce la infección y enfermedad por CMV.

Uso en herpes genital:

La terapia supresiva con Valtrex reduce el riesgo de transmisión de herpes genital. No cura el herpes genital ni elimina totalmente el riesgo de transmisión. Además de la terapia con Valtrex, se recomienda que los pacientes empleen prácticas sexuales seguras.

3.3.12. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
Radicado : 2014134091
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada y vial contiene adalimumab 40 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME).

Puede emplearse sólo o en combinación con metrotexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana y artritis psoriática.

Espondilitis anquilosante.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática, artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad.

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica.

Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión de pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa.

Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Humira está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría: Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Humira® no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Contraindicaciones: (Del Registro) Advertencias y Precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria· adicionales información para pacientes -los bloqueadores tnfa puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.-los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnfa. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFA. Adicionales de información para profesionales de la salud - los pacientes tratados con bloqueadores de tnfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de

los bloqueadores del tnf. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. -pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de tnfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores tnfa. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

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

- Adicionar a las indicaciones ya aprobadas:

Adultos:

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica.

-Inserto versión 03320814; Agosto 2014

-Información para prescribir versión 03320814; Agosto 2014

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

Indicaciones: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME).

Puede emplearse sólo o en combinación con metrotexato y otros agentes ARME.

Artritis temprana y artritis psoriática.

Espondilitis anquilosante.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática, artritis idiopática juvenil poliarticular en niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad.

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Humira ha demostrado curación de la mucosa y cierre de fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica.

Humira induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión de pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa.

Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Humira está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría: Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Humira® no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con enfermedad de crohn.

Adultos:

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a las indicaciones aprobadas y reenviar el documento para su evaluación

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. KALETRA® TABLETAS KALETRA® SOLUCIÓN ORAL KALETRA® 100/25 TABLETAS

Expediente : 19967068/19911481/19994092
Radicado : 2014123051/2014123055/2014123053
Fecha : 2014/09/25
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene lopinavir 200 mg + ritonavir 50 mg
Cada 1 mL de solución oral contiene lopinavir 80 mg + ritonavir 20 mg

Cada tableta contiene lopinavir 100 mg + ritonavir 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta, solución oral

Indicaciones: Lopinavir/ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Contraindicaciones: El lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

El lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma cyp3a y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: alfuzosina HCl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, cisaprida, hierba de san juan (*Hypericum perforatum*),

lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimoza, sildenafil (solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).

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

- Modificación en Precauciones y Advertencias
- Inserto versión CCDS 03080914, Septiembre 2014
- Información para prescribir versión CCDS 03080914, Septiembre 2014

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Interacciones del medicamento:

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos

Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides:

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

Acta No. 27 de 2014

Página 535 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)

Productos herbales:

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir:

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{min}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa.

Acta No. 27 de 2014

Página 537 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática:

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Acta No. 27 de 2014

Página 538 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR:

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Redistribución de la grasa:

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), deterioro gradual periférico, deterioro gradual facial, agrandamiento de las mamas y “apariencia cushingoide”, en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii pneumonia* o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico:

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

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 CCDS 03080914, Septiembre 2014**
- **Información para prescribir versión CCDS 03080914, Septiembre 2014**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Interacciones del medicamento:

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos

Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides:

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)

Productos herbales:

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir:

Acta No. 27 de 2014

Página 542 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ($C_{\min}$) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática:

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida. Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR:

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Redistribución de la grasa:

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), deterioro gradual periférico, deterioro gradual facial, agrandamiento de las mamas y “apariencia cushingoide”, en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci pneumonia* o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función

hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico:

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

3.4.2. SANDIMMUN CONCENTRADO PARA PERFUSION 50 mg/mL

Expediente : 24092
Radicado : 2014122863
Fecha : 2014/09/24
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene ciclosporina 0.05 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Inmunosupresor en el transplante de órganos sólidos (riñón, hígado, corazón, transplante combinado de corazón-pulmón, pulmón, páncreas), transplante de medula ósea; uveítis endógena, síndrome nefrótico, artritis reumatoidea activa grave, psoriasis, dermatitis atópica grave

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la ciclosporina. Embarazo y lactancia

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

- Inclusión en contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inclusión en Posología y administración
- Inclusión en Reacciones adversas
- Inclusión en Interacciones
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-688-s de 5 de agosto de 2014

Acta No. 27 de 2014

Página 547 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Información para el prescribir versión 2014-PSB/GLC-688-s de 5 de agosto de 2014

- Nueva posología:

Las dosis diarias de las formulaciones orales de Sandimmun siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos, las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes.

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas.

Población general:

- Trasplantes:

Trasplante de órgano sólido:

El tratamiento con Sandimmun debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas. Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea:

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con Sandimmun, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de Sandimmun para tratar la EICH crónica leve.

Otras indicaciones distintas del trasplante:

Al emplear Sandimmun para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis.
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

Uveítis endógena:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

Síndrome nefrótico:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en dos tomas.

Acta No. 27 de 2014

Página 550 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es de:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal (pacientes con un grado aceptable de disfunción renal, es decir, creatinina sérica máxima de 200 $\mu\text{mol/l}$ en adultos y 140 $\mu\text{mol/l}$ en niños), la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun no da resultados satisfactorios, se recomienda asociarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun.

La dosis de Sandimmun debe ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (básicamente creatinina sérica), pero en ningún caso debe sobrepasar 5 mg/kg al día en adultos y 6 mg/kg en niños.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

Artritis reumatoide:

Durante las *6 primeras semanas de tratamiento*, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun puede asociarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroides. También puede asociarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun en dos tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

Psoriasis:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la *inducción de la remisión*, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía

oral en dos tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de un mes, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas.

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

Dermatitis atópica:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy graves, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

- Poblaciones especiales

Disfunción renal:

Todas las indicaciones:

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética. No obstante, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una estricta vigilancia de la función renal

Indicaciones distintas del trasplante:

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina. En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Disfunción hepática:

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su semivida terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas graves. En los pacientes con disfunción hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados.

Población pediátrica:

En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico.

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años):

Aunque es limitada la experiencia con Sandimmun en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones $\geq 50\%$ de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de

alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina:

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de toxicidad:

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de la misma. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas. Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento. Algunos cánceres pueden ser mortales.

Acta No. 27 de 2014

Página 554 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada categoría de trastornos, se clasifican por orden de frecuencia y gravedad decreciente, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Leucocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómito, molestias abdominales, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, exantema
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Disfunción renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raros	Trastornos menstruales
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Fiebre, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida):

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por

órgano o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso
Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis aguda
Trastornos hepato biliarios
Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Hipertrichosis
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo
Miopatía, espasmo muscular, mialgia, adinamia, dolor de extremidades inferiores
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Ginecomastia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Cansancio, aumento de peso

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesiones hepáticas, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales.

Nefrotoxicidad aguda y crónica:

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo
Acta No. 27 de 2014

Página 556 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Dolor de extremidades inferiores:

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

Nuevas Interacciones:

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante:

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas

Interacciones que deben tenerse en cuenta:

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de éste último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino

Debe tenerse precaución al asociar la ciclosporina con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica

Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta:

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- *Pacientes trasplantados:* determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- *Indicaciones distintas del trasplante:* es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.

Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina:

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p.ej. eritromicina, azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes:

Interacciones con alimentos y bebidas:

Se ha informado que la ingesta simultánea de una comida con un alto contenido de grasas o de zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad:

Acta No. 27 de 2014

Página 558 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Durante la coadministración de un *medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica*, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroides (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H2 de histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina), metotrexato

Debe evitarse la coadministración con el tacrolímús debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroides con un efecto de primer paso limitado (p.ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los *antiinflamatorios no esteroides* con un importante metabolismo de primer paso (p.ej. diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fibríco (p.ej. bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacciones que provocan un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival:

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del *nifedipino* en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina.

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos:

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (proteína transportadora de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de las mismas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán y dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una grave toxicidad digital en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales graves, tales como insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis.

Si se utilizan *digoxina*, *colquicina* o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everolimus o el sirolimús asociados con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everolimus y el sirolimús sólo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everolimus y sirolimús.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina.

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la C_{max} (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina.

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la P-gp.

Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p.ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

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:

- Inclusión en contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inclusión en Posología y administración
- Inclusión en Reacciones adversas
- Inclusión en Interacciones
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-688-s de 5 de agosto de 2014
- Información para el prescribir versión 2014-PSB/GLC-688-s de 5 de agosto de 2014

- Nueva posología:

Las dosis diarias de las formulaciones orales de Sandimmun siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos, las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes.

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas.

Población general:

- Trasplantes:

Trasplante de órgano sólido:

El tratamiento con Sandimmun debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea:

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con Sandimmun, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de Sandimmun para tratar la EICH crónica leve.

Otras indicaciones distintas del trasplante:

Al emplear Sandimmun para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis.
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

Uveítis endógena:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

Síndrome nefrótico:

Para la *inducción de la remisión*, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en dos tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es de:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal (pacientes con un grado aceptable de disfunción renal, es decir, creatinina sérica máxima de 200 $\mu\text{mol/l}$ en adultos y 140 $\mu\text{mol/l}$ en niños), la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun no da resultados satisfactorios, se recomienda asociarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun.

La dosis de Sandimmun debe ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (básicamente creatinina sérica), pero en ningún caso debe sobrepasar 5 mg/kg al día en adultos y 6 mg/kg en niños.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

Artritis reumatoide:

Durante las *6 primeras semanas de tratamiento*, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun puede asociarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroideos. También puede asociarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun en dos tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

Psoriasis:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la *inducción de la remisión*, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de un mes, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas.

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

Dermatitis atópica:

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en dos tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy graves, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

- Poblaciones especiales

Disfunción renal:

Todas las indicaciones:

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética. No obstante, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una estricta vigilancia de la función renal

Indicaciones distintas del trasplante:

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina. En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Disfunción hepática:

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su semivida terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas graves. En los pacientes con disfunción hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados.

Población pediátrica:

En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico.

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años):

Aunque es limitada la experiencia con Sandimmun en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones $\geq 50\%$ de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con

Acta No. 27 de 2014

Página 567 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina:

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de toxicidad:

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de la misma. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa.

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas. Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor

riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento. Algunos cánceres pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada categoría de trastornos, se clasifican por orden de frecuencia y gravedad decreciente, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Leucocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómito, molestias abdominales, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, exantema
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Disfunción renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raros	Trastornos menstruales
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Fiebre, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida):

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en

la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de “frecuencia desconocida”. En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia Trastornos del sistema nervioso Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña Trastornos gastrointestinales Pancreatitis aguda Trastornos hepatobiliares Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Hipertricosis Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo Miopatía, espasmo muscular, mialgia, adinamia, dolor de extremidades inferiores Trastornos del aparato reproductor y de la mama Ginecomastia Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración Cansancio, aumento de peso
--

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesiones hepáticas, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos

casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales.

Nefrotoxicidad aguda y crónica:

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Dolor de extremidades inferiores:

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

Nuevas Interacciones:

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante:

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas

Interacciones que deben tenerse en cuenta:

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de éste último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino

Debe tenerse precaución al asociar la ciclosporina con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica

Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta:

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- **Pacientes trasplantados:** determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- **Indicaciones distintas del trasplante:** es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.

Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina:

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p.ej. eritromicina, azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes:

Interacciones con alimentos y bebidas:

Se ha informado que la ingesta simultánea de una comida con un alto contenido de grasas o de zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad:

Durante la coadministración de un *medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica*, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroides (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H2 de histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina), metotrexato

Debe evitarse la coadministración con el tacrolimús debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroides con un efecto de primer paso limitado (p.ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los *antiinflamatorios no esteroides* con un importante metabolismo de primer paso (p.ej. diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fibríco (p.ej. bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacciones que provocan un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival:

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del *nifedipino* en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina.

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos:

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (proteína transportadora de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de las mismas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán y dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una grave toxicidad digitalica en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las

recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales graves, tales como insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis.

Si se utilizan *digoxina*, *colquicina* o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everolimus o el sirolimús asociados con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everolimus y el sirolimús sólo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everolimus y sirolimús.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina.

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la C_{max} (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina.

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la P-gp.

Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las

antraciclinas (p.ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

3.4.3. VAMMRIX

Expediente : 19990911
Radicado : 2014126687
Fecha : 2014/10/02
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL de la vacuna reconstituida contiene:

Virus de sarampión vivo atenuado (Cepa Schwarz) no menos de 10³ CCID50 3.0.
Virus de paperavivo atenuado (Cepa rit 4385) derivada de Jeryl Lynn no menos de 10^{4.4} CCID50 3
Virus de rubeola vivo atenuado (Cepa Wistar RA 27/3) no menos de 10³ CCID50 3
Virus de varicela atenuado (Cepa Oka) no menos de 10³ CCID50 3
Virus de varicela atenuado (CEPA OKA) no menos de 10³ CCID50 3.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones: En las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo). Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación. Vammrix tetra tm está contraindicada en las personas que tienen signos demostrados de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela. Está contraindicado administrar vammrix tetra tm a las embarazadas. Además, el embarazo deberá evitarse durante tres meses después de la vacunación. Vammrix tetra tm no deberá administrarse a pacientes con disfunción inmunitaria. Se incluye en este caso los pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Acta No. 27 de 2014

Página 576 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)
- Información para prescribir versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)

Nuevas Contraindicaciones:

VaMMRixTM está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

VaMMRixTM está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

VaMMRixTM está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

VaMMRixTM está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRixTM deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRixTM en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11^o día.

Se demostró que la transmisión del virus Oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRixTM no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRixTM. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotídica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRixTM deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRixTM en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la disminución del tiempo para la aplicación de la vacuna previo al embarazo. Adicionalmente, debe justificar la modificación de la contraindicación en el grupo de la inmunodeficiencia humoral o celular.

3.4.4. FLOLAN[®] INYECTABLE 1,5 mg

Expediente : 19919673
Radicado : 2014130308
Fecha : 2014/10/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene epoprostenol sódico equivalente a epoprostenol 1.5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Diálisis renal: El uso de Flolan se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo. Hipertensión arterial pulmonar: flolan está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología clase funcional III-IV de la OMS y PAH de etiología idiopática o hereditaria o pah asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a una disfunción ventricular izquierda grave. No debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis. Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular. Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

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

- Modificación de Efectos Adversos
- Inserto versión GDS22/IP112 de 11 de Julio de 2014
- Información para prescribir versión GDS22/IP112 de 11 de Julio de 2014

Nuevos Efectos Adversos:

Acta No. 27 de 2014

Página 580 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Efectos Adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); muy raro $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

La interpretación de los efectos adversos que aparecen durante la administración a largo plazo de Flolan es complicada, debido a las características clínicas de la enfermedad subyacente tratada.

Infecciones e Infestaciones:

Frecuente	Septicemia (generalmente relacionada con el sistema de entrega de Flolan) Se han reportado infecciones relacionadas con el catéter causadas por organismos no siempre considerados como patógenos (incluyendo micrococcus)
-----------	---

Trastornos sanguíneos y del Sistema Linfático:

Frecuente	Disminución en el recuento de trombocitos, hemorragia en varios sitios (p.ej., pulmones, vías gastrointestinales, epistaxis, intracraneal, post-procedimiento, retroperitoneal)
Muy raro	Esplenomegalia, Hiperesplenismo

Trastornos Endocrinos:

Muy raro	Hipertiroidismo
----------	-----------------

Trastornos Psiquiátricos:

Frecuente	Ansiedad, nerviosismo
Muy raro	Agitación

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente	Cefalea
---------------	---------

Trastornos Cardíacos:

Frecuente Se ha comunicado taquicardia, como respuesta a la administración de dosis de Flolan de 5 nanogramos/kg/min, e inferiores.
Han surgido casos de bradicardia, ocasionalmente acompañada por hipotensión ortostática, en voluntarios sanos que reciben dosis de Flolan superiores a 5 nanogramos/kg/min. Se ha presentado bradicardia asociada con un descenso considerable en la tensión arterial sistólica y diastólica después de la administración intravenosa de una dosis de Flolan equivalente a 30 nanogramos/kg/min en voluntarios sanos conscientes.

Trastornos Vasculares:

Muy frecuente Rubefacción facial (observada hasta en pacientes bajo anestesia)
Común Hipotensión
Muy raro Ascitis, palidez extrema

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Infrecuente Edema pulmonar

Trastornos Gastrointestinales:

Muy frecuentes Náuseas, vómito, diarrea
Frecuente Cólico abdominal (ocasionalmente comunicado como molestia abdominal)
Infrecuente Boca seca

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:

Frecuente Exantema
Infrecuente Sudoración

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo:

Muy frecuente Dolor masetérico
Frecuente Artralgia

Trastornos Generales y en el Sitio de Administración:

Muy frecuente Dolor (inespecífico)
Frecuentes Dolor en el sitio de inyección*, dolor torácico

Raro	Infección local*
Muy raros	Enrojecimiento en el sitio de infusión*, oclusión del catéter intravenoso largo*, astenia, tensión torácica

* Asociado con el sistema de entrega de Flolan

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

- Modificación de Efectos Adversos
- Inserto versión GDS22/IPI12 de 11 de Julio de 2014
- Información para prescribir versión GDS22/IPI12 de 11 de Julio de 2014

Nuevos Efectos Adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy frecuente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); infrecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$); muy raro $< 1/10,000$ ($< 0.01\%$).

La interpretación de los efectos adversos que aparecen durante la administración a largo plazo de Flolan es complicada, debido a las características clínicas de la enfermedad subyacente tratada.

Infecciones e Infestaciones:

Frecuente	Septicemia (generalmente relacionada con el sistema de entrega de Flolan) Se han reportado infecciones relacionadas con el catéter causadas por organismos no siempre considerados como patógenos (incluyendo micrococcus)
-----------	---

Trastornos sanguíneos y del Sistema Linfático:

Frecuente Disminución en el recuento de trombocitos, hemorragia en varios sitios (p.ej., pulmones, vías gastrointestinales, epistaxis, intracraneal, post-procedimiento, retroperitoneal)

Muy raro Esplenomegalia, Hiperesplenismo

Trastornos Endocrinos:

Muy raro Hipertiroidismo

Trastornos Psiquiátricos:

Frecuente Ansiedad, nerviosismo

Muy raro Agitación

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente Cefalea

Trastornos Cardiacos:

Frecuente Se ha comunicado taquicardia, como respuesta a la administración de dosis de Flolan de 5 nanogramos/kg/min, e inferiores.

Han surgido casos de bradicardia, ocasionalmente acompañada por hipotensión ortostática, en voluntarios sanos que reciben dosis de Flolan superiores a 5 nanogramos/kg/min. Se ha presentado bradicardia asociada con un descenso considerable en la tensión arterial sistólica y diastólica después de la administración intravenosa de una dosis de Flolan equivalente a 30 nanogramos/kg/min en voluntarios sanos conscientes.

Trastornos Vasculares:

Muy frecuente Rubefacción facial (observada hasta en pacientes bajo anestesia)

Común Hipotensión

Muy raro Ascitis, palidez extrema

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Infrecuente Edema pulmonar

Trastornos Gastrointestinales:
Muy frecuentes Náuseas, vómito, diarrea
Frecuente Cólico abdominal (ocasionalmente comunicado como molestia abdominal)
Infrecuente Boca seca

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:
Frecuente Exantema
Infrecuente Sudoración

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo:
Muy frecuente Dolor masetérico
Frecuente Artralgia

Trastornos Generales y en el Sitio de Administración:
Muy frecuente Dolor (inespecífico)
Frecuentes Dolor en el sitio de inyección*, dolor torácico
Raro Infección local*
Muy raros Enrojecimiento en el sitio de infusión*, oclusión del catéter intravenoso largo*, astenia, tensión torácica

* Asociado con el sistema de entrega de Flolan

3.4.5. VARILRIX VACUNA

Expediente : 19989870
Radicado : 2014128597
Fecha : 2014/10/06
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada vial con producto para reconstituir a 0.5 mL contiene virus de varicela vivo atenuado (Cepa Oka) no menos de 2000 PFU

Acta No. 27 de 2014

Página 585 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: La vacuna está indicada para la inmunización activa contra la varicela en individuos sanos mayores de 9 meses de edad. También esta indicada para la inmunización activa contra la varicela de pacientes de alto riesgo y sus contactos sanos susceptibles.

Contraindicaciones: Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix® debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Varilrix® está contraindicado en sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm³ o que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, como por ejemplo sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta, o pacientes que estén recibiendo terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides a altas dosis).

Varilrix® está contraindicado en sujetos con una hipersensibilidad sistémica a la neomicina, pero antecedentes de dermatitis por contacto a la neomicina no constituye una contraindicación.

Varilrix® está contraindicado durante el embarazo. Además, se debe evitar el embarazo durante los tres meses 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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de Interacciones
- Inserto versión GDS11/IPI012 (11/04/2014)
- Información para prescribir versión GDS11/IPI012 (11/04/2014)

Nuevas Contraindicaciones:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix™ debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización. Varilrix™ está contraindicado en sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular severa, como:

- Sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm³;
- Sujetos que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, (por ejemplo, sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta);
- Sujetos que estén recibiendo terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides a altas dosis.

Varilrix™ está contraindicado en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Varilrix™ está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de la vacuna contra la varicela. Varilrix™ está contraindicado para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna. Protección limitada contra la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural. Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Al igual que para otras vacunas contra la varicela, se ha mostrado que ocurren casos de enfermedad de varicela en personas que han recibido previamente Varilrix™. Estos

casos intercurrentes son por lo general leves, con una cantidad menor de lesiones y menos fiebre en comparación con los casos en individuos no vacunados.

Se ha mostrado que la transmisión del virus de vacuna Oka ocurre en un índice muy bajo en contactos seronegativos de las personas vacunadas con erupción. No se puede excluir la transmisión de la vacuna Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a los contactos seronegativos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado en caso de que se presente una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna. Por esta razón las personas vacunadas deben mantenerse bajo supervisión médica durante 30 minutos después de la vacunación.

Existen datos limitados sobre el uso de Varilrix™ en sujetos inmunodeprimidos, por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes, por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con la cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Varilrix™ no debe administrarse por vía intravascular ni intradérmica.

Nuevas Interacciones:

Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas de virus vivos pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación contra la varicela, puesto que se ha notificado la aparición del síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Sujetos sanos:

Varilrix™ se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™.

En caso de que una vacuna que contenga sarampión no sea administrada al mismo tiempo que Varilrix™, se recomienda dejar transcurrir un intervalo de por lo menos un mes, ya que se sabe que la vacunación contra el sarampión puede ocasionar una supresión temporal de la respuesta inmune celular.

Pacientes de alto riesgo:

Varilrix™ no debe administrarse en forma simultánea con otras vacunas de virus vivos atenuados. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™, ya que no se ha establecido ninguna contraindicación específica. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con Varilrix™. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No hay datos adecuados en humanos sobre el uso de Varilrix™ durante el embarazo y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad reproductiva.

Lactancia

No se dispone de datos referentes a la administración de la vacuna a mujeres en período de lactancia.

Reacciones adversas:

Estudios clínicos:

Acta No. 27 de 2014

Página 589 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Sujetos sanos:

Más de 7,900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada sola o concomitantemente con otras vacunas.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix™ que se administraron en monoterapia a niños, adolescentes y adultos. Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) / Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) / Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) / Infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) / Muy infrecuentes ($< 1/10.000$)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	linfadenopatía
Alteraciones psiquiátricas	Poco común	irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Poco común	cefalea, somnolencia
Alteraciones oculares	Raro	conjuntivitis
Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco común	tos, rinitis
Alteraciones gastrointestinales	Poco común	náuseas, vómito
	Raro	dolor abdominal, diarrea
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Común	erupción cutánea
	Poco común	erupción característica de varicela, prurito
	Raro	urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo	Poco común	artralgia, mialgia
Alteraciones general y en el sitio de administración	Muy común	dolor, enrojecimiento
	Común	inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar $\square 37.5^{\circ}\text{C}$ o temperatura rectal $\square 38.0^{\circ}\text{C}$)*

	Poco común	fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar
--	------------	---

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reactogenicidad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

Pacientes de alto riesgo:

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Vigilancia de poscomercialización:

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raro	herpes zoster
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Raro	trombocitopenia
Alteraciones en el sistema inmune	Raro	hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Alteraciones en el sistema nervioso	Raro	encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones
Alteraciones vasculares	Raro	vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y el síndrome de Kawasaki)
Alteraciones de la piel y el tejido	Raro	eritema multiforme

Acta No. 27 de 2014

Página 591 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

subcutáneo		
------------	--	--

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la disminución del tiempo para la aplicación de la vacuna previo al embarazo. Adicionalmente, debe justificar la modificación de la contraindicación en el grupo de la inmunodeficiencia humoral o celular.

Por último, la Sala considera que el interesado debe aclarar en el ítem de interacciones el uso en sujetos sanos y sujetos de alto riesgo por cuanto se presta a confusión.

**3.4.6. BENLYSTA 120 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
BENLYSTA 400 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION**

Expediente : 20048122/20066631
Radicado : 2014134548/2014134550
Fecha : 2014/10/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 120 mg de belimumab
Cada vial contiene 400 mg de belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyetable

Indicaciones: Indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antidna de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presenten nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones: Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a benlysta.

Acta No. 27 de 2014

Página 592 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

- Modificación Precauciones y Advertencias
- Reacciones adversas
- Inserto versión GDS11/IP109
- Información para prescribir versión GDS11/IP109

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida:

No se ha estudiado Benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión:

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones:

Acta No. 27 de 2014

Página 593 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas. Los pacientes que estén recibiendo cualquier tratamiento para una infección crónica no deben iniciar tratamiento con Benlysta.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Riesgo de malignidades:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización:

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta. Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Se desconoce la eficacia de la vacunación concurrente en pacientes que están recibiendo Benlysta. Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Nuevas Reacciones Adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta en 674 pacientes

Acta No. 27 de 2014

Página 594 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas. Los pacientes recibieron 10 mg/kg de Benlysta por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los Días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: Corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común ≥ 1 en 10
Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones (no oportunistas)		
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacción relacionada con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones

clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fué de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% mas frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo.

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

- Modificación Precauciones y Advertencias
- Reacciones adversas
- Inserto versión GDS11/IPI09
- Información para prescribir versión GDS11/IPI09

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida:

No se ha estudiado Benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión:

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para

Acta No. 27 de 2014

Página 596 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas. Los pacientes que estén recibiendo cualquier tratamiento para una infección crónica no deben iniciar tratamiento con Benlysta.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Riesgo de malignidades:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización:

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta. Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Se desconoce la eficacia de la vacunación concurrente en pacientes que están recibiendo Benlysta. Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Nuevas Reacciones Adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas. Los pacientes recibieron 10 mg/kg de Benlysta por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los Días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: Corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones (no oportunistas)		
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo			Exantema Urticaria

Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacción relacionada con la Infusión *	
--	--	---	--

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fué de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% mas frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo.

**3.4.7. LAMICTAL[®] TABLETAS DISPERSABLE 5 mg
LAMICTAL[®] TABLETAS DISPERSABLES 25 mg
LAMICTAL[®] 50 mg TABLETAS DISPERSABLES
LAMICTAL[®] TABLETAS DISPERSABLE 100 mg
LAMICTAL[®] TABLETAS DISPERSABLES 200 mg**

Expediente : 215612/215610/19935908/215608/230133
Radicado : 2014134532/2014134533/2014134535/2014134537/2014134539

Acta No. 27 de 2014

Página 599 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/10/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 5 mg
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 25 mg
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 50 mg
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 100 mg
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

Epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad) lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)

Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lamictal. Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

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

- Modificación en Embarazo y Lactancia
- Modificación en Reacciones adversas
- Inserto versión GDS39/IP17
- Información para prescribir versión GDS39/IP17

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 6,400 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio terminado de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros malformaciones congénitas mayores observados después de la exposición a la lamotrigina. Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

Reacciones adversas:

Los efectos indeseables se han dividido en secciones específicas para epilepsia y bipolaridad con base en los datos disponibles actualmente. Sin embargo, se deben consultar ambas secciones cuando se considera el perfil global de seguridad de Lamictal. En la sección de Epilepsia se incluyen las reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de los efectos indeseables:-
Muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($> 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10,000$).

Epilepsia:

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome de Stevens -Johnson.

Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

En pruebas clínicas a doble ciego, agregadas, en adultos ocurrieron exantemas en hasta un 10% de los pacientes que tomaron Lamictal y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Los exantemas condujeron al retiro del tratamiento con Lamictal en 2% de los pacientes. El exantema, usualmente de apariencia maculopapular, generalmente aparece en el lapso de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento y se resuelve al retirar el Lamictal.

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y han ocurrido casos raros de muerte asociada.

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con Lamictal
- Uso concomitante de valproato.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: Anormalidades hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con el síndrome de hipersensibilidad (vea Trastornos del sistema inmunológico**).

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raros: Síndrome de hipersensibilidad** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas y del hígado, coagulación intravascular diseminada (CID), fallo de múltiples órganos).

**También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aún cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar el Lamictal de no establecerse una etiología alternativa.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Durante otras experiencias clínicas:

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso:

Durante pruebas clínicas con monoterapia:

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.

Poco frecuente: Ataxia.

Raro: Nistagmo

Durante otras experiencias clínicas:

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Raros: Meningitis aséptica

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Se ha informado que Lamictal puede empeorar los síntomas del Parkinson en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, así mismo hay reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares:
Durante estudios clínicos de monoterapia:
Poco comunes: Diplopia, vista borrosa.

Durante otra experiencia clínica:
Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.
Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales:
Durante pruebas clínicas con monoterapia:
Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

Durante otras experiencias clínicas:
Muy comunes: Náuseas, vómito.
Frecuente: Diarrea.

Trastornos hepatobiliares:
Muy raros: Aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático
La disfunción hepática usualmente ocurre en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero se ha informado de casos aislados sin signos evidentes de hipersensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Muy raros: Reacciones parecidas al lupus
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:
Frecuente: Cansancio

Trastorno Bipolar:
Los siguientes efectos indeseables se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en la epilepsia para un perfil de seguridad global de Lamictal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con Lamictal, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con Lamictal. Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron Lamictal y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

Trastornos psiquiátricos:

Durante otras experiencias clínicas:

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso:

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Muy frecuente: Cefalea

Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Frecuente: Artralgia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

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

- Modificación en Embarazo y Lactancia
- Modificación en Reacciones adversas
- Inserto versión GDS39/IPI17
- Información para prescribir versión GDS39/IPI17

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

Acta No. 27 de 2014

Página 605 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 6,400 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio terminado de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros mal formaciones congénitas mayores observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

Reacciones adversas:

Los efectos indeseables se han dividido en secciones específicas para epilepsia y bipolaridad con base en los datos disponibles actualmente. Sin embargo, se

deben consultar ambas secciones cuando se considera el perfil global de seguridad de Lamictal. En la sección de Epilepsia se incluyen las reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de los efectos indeseables:- Muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($> 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10,000$).

Epilepsia:

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome de Stevens -Johnson.

Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

En pruebas clínicas a doble ciego, agregadas, en adultos ocurrieron exantemas en hasta un 10% de los pacientes que tomaron Lamictal y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Los exantemas condujeron al retiro del tratamiento con Lamictal en 2% de los pacientes. El exantema, usualmente de apariencia maculopapular, generalmente aparece en el lapso de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento y se resuelve al retirar el Lamictal.

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y han ocurrido casos raros de muerte asociada.

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con Lamictal
- Uso concomitante de valproato.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raros: Anormalidades hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anomalías hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con el síndrome de hipersensibilidad (vea Trastornos del sistema inmunológico).**

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raros: Síndrome de hipersensibilidad** (incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anomalías sanguíneas y del hígado, coagulación intravascular diseminada (CID), fallo de múltiples órganos).

****También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías sanguíneas y del hígado. El síndrome muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aún cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar el Lamictal de no establecerse una etiología alternativa.**

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Durante otras experiencias clínicas:

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso:

Durante pruebas clínicas con monoterapia:

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.

Poco frecuente: Ataxia.

Raro: Nistagmo

Durante otras experiencias clínicas:

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Raros Meningitis aséptica

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis, aumento en la frecuencia de las convulsiones.

Se ha informado que Lamictal puede empeorar los síntomas del Parkinson en pacientes con enfermedad de Parkinson preexistente, así mismo hay reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares:

Durante estudios clínicos de monoterapia:

Poco comunes: Diplopia, vista borrosa.

Durante otra experiencia clínica:

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales:

Durante pruebas clínicas con monoterapia:

Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

Durante otras experiencias clínicas:

Muy comunes: Náuseas, vómito.

Frecuente: Diarrea.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: Aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático

La disfunción hepática usualmente ocurre en asociación con reacciones de hipersensibilidad pero se ha informado de casos aislados sin signos evidentes de hipersensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raros: Reacciones parecidas al lupus

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Frecuente: Cansancio

Trastorno Bipolar:

Los siguientes efectos indeseables se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en la epilepsia para un perfil de seguridad global de Lamictal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:
Muy frecuente: Exantema.
Raro: Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con Lamictal, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con Lamictal. Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron Lamictal y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

Trastornos psiquiátricos:
Durante otras experiencias clínicas:
Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso:
Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:
Muy frecuente: Cefalea
Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:

Frecuente: Artralgia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:
Durante pruebas clínicas sobre trastorno bipolar:
Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

3.4.8. PROLIA

Expediente : 20028103
Radicado : 2014134542
Fecha : 2014/10/17
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene denosumab 60 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 27 de 2014

Página 610 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Osteoporosis postmenopáusica: Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal.

Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en hombres: Prolia[®] está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia.

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

- Modificación en Precauciones y Advertencias
- Inserto versión CDS13 – IPI 04 (04 sep. 2014)
- Información para prescribir versión CDS13 – IPI 04 (04 sep. 2014)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización; este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0.4%) que en el grupo tratado con placebo (0.1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (P.Ej. extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para pacientes con ONJ en pacientes recibiendo Prolia.

Es importante evaluar factores de riesgo en los pacientes con ONJ antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio / riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con Prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual beneficio / riesgo hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo activo (denosumab) de Xgeva™. Pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocanterica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia anti-resorción ósea. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y

también se les debe examinar el fémur contralateral.

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

- Modificación en Precauciones y Advertencias
- Inserto versión CDS13 – IPI 04 (04 sep. 2014)
- Información para prescribir versión CDS13 – IPI 04 (04 sep. 2014)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del iniciodel tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización; este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0.4%) que en el grupo tratado con placebo (0.1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (P.Ej. extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para pacientes con ONJ en pacientes recibiendo Prolia.

Es importante evaluar factores de riesgo en los pacientes con ONJ antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un

apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio / riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con Prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual beneficio / riesgo hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo activo (denosumab) de Xgeva™. Pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia anti-resorción ósea. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

En cuanto al Inserto y la Información para prescribir, la Sala considera que deje ajustarlos a las indicaciones aprobadas en el Registro sanitario.

3.4.9. BECLOFORTE INHALADOR

Expediente : 36010
Radicado : 2014134320

Acta No. 27 de 2014

Página 614 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/10/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene beclometasona dipropionato (BDP) 250 µg

Forma farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones: Tratamiento profiláctico del asma.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes, primer tratamiento de los estados asmáticos, primer trimestre de embarazo, tuberculosos pulmonar activa o quiescente.

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

- Modificación Precauciones y Advertencias
- Embarazo y Lactancia
- Inserto versión GDS 23/IP104 (1 Abril 2013)
- Información para prescribir versión GDS 23/IP104 (1 Abril 2013)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

En el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, debe vigilarse la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de β_2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

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

La formulación Becotide/Becloforte Evohaler no debe utilizarse en ataques agudos de asma, sino como un tratamiento regular a largo plazo. Para aliviar los síntomas asmáticos agudos, los pacientes requerirán un fármaco broncodilatador inhalado de rápida acción y corta duración.

Acta No. 27 de 2014

Página 615 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

La falta de respuesta terapéutica, o las exacerbaciones severas de asma, deben tratarse aumentando la dosificación de la formulación Becotide/Becloforte para inhalación y, si es necesario, administrando algún esteroide sistémico o antibiótico, o ambos, en caso de existir alguna infección.

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

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

Algunos individuos pueden exhibir una mayor sensibilidad a los efectos de los corticoesteroides inhalados, en comparación con la mayoría de los pacientes.

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

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

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, ocasionalmente se desenmascaran algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controlados con el fármaco sistémico. Estas alergias deben tratarse sintomáticamente con antihistamínicos o preparaciones tópicas, o con ambos, incluyendo esteroides para uso tópico.

El tratamiento con la formulación Becotide/Becloforte Evohaler no debe suspenderse de manera abrupta.

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

Al igual que con otras terapias inhaladas, puede ocurrir bronco-espasmo paradójico con un aumento inmediato de sibilancias después de la dosificación. Esto debe ser tratado inmediatamente con un broncodilatador de acción rápida, Becotide /Becloforte Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, debe evaluarse al paciente, y si es necesario instituir terapia alternativa.

Se debe advertir a los pacientes que este producto contiene pequeñas cantidades de etanol y glicerol. Al administrar dosis normales, las cantidades de etanol y glicerol resultan insignificantes, por lo que no representan riesgo alguno para los pacientes.

- Embarazo y Lactancia:

No se dispone de evidencia adecuada concerniente al uso seguro del dipropionato de beclometasona o el propelente HFA 134a (Norflurano o Tetrafluoroetano) durante el embarazo humano.

En estudios de reproducción realizados en animales con Becotide/Becloforte, los efectos adversos característicos de los corticoesteroides potentes sólo se observan a niveles elevados de exposición sistémica. La aplicación directa por inhalación asegura una exposición sistémica mínima.

Los estudios realizados para evaluar el efecto del HFA 134a sobre la función reproductora y el desarrollo embrionario en animales, no revelaron efectos adversos clínicamente pertinentes.

No se han producido efectos adversos clínicamente pertinentes que se asocien con la administración del propelente HFA 134a. Por tanto, no es probable que se presenten efectos adversos en el ser humano.

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

No se ha estudiado la excreción del dipropionato de beclometasona en la leche en animales. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona se secreta en la leche, pero a las dosis usadas por inhalación intranasal, hay un bajo potencial para niveles significativos en la leche materna. Becotide/Becloforte Evohaler solamente debe ser usado en una madre en lactancia si los beneficios esperados justifican los riesgos para el lactante.

Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, las reacciones muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Al estimar estas frecuencias de ocurrencia, no se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo y con agentes comparadores. Las reacciones raras y muy raras generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Infecciones e infestaciones:

Muy común: Candidiasis de boca y garganta.

Trastornos del sistema inmunitario:

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

No comunes: Exantemas, urticaria, prurito, eritema.

Muy raros: Angioedema, síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo), reacciones anafilactoides/anafilácticas.

Trastornos endocrinos:

Los posibles efectos sistémicos incluyen (véase Advertencias y Precauciones):

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

Trastornos psiquiátricos:

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: Ronquera, irritación de garganta.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Sobredosis:

El manejo adicional debe establecerse de acuerdo a la clínica o según las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde este disponible.

No hay tratamiento específico para una sobredosis de dipropionato de beclometasona. Si ocurre la sobredosis, se debe dar tratamiento de soporte al paciente con un adecuado monitoreo según sea necesario.

La inhalación aguda de dosis de Becotide/Becloforte superiores a las recomendadas puede conducir a un deterioro temporal de la función suprarrenal. No es necesario llevar a cabo alguna acción de emergencia, ya que la función suprarrenal se recupera en pocos días, lo cual se verifica con las mediciones de los niveles plasmáticos de cortisol. Sin embargo, si se siguen administrando por periodos prolongados dosis superiores a las recomendadas, es posible que se produzca algún tipo de deterioro suprarrenal. Es posible que se requiera vigilar la reserva suprarrenal. En caso de que se presente una sobredosificación con Becotide/Becloforte, aún es posible continuar con el tratamiento a una dosificación aprobada para el control de los síntomas.

Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia:

El dipropionato de beclometasona es un profármaco que exhibe una débil afinidad de fijación al receptor glucocorticoesteroide. Se hidroliza a través de enzimas esterasa al metabolito activo 17-monopropionato de beclometasona (17-MPB), el cual posee una elevada actividad antiinflamatoria tópica.

Farmacocinética:

Absorción:

Cuando se administra por inhalación (a través de un inhalador de dosis medidas), se produce una absorción sistémica de dipropionato de beclometasona (DPB) inalterado a través de los pulmones, con una absorción oral insignificante de la dosis deglutida. Con anterioridad a la absorción, se produce una amplia conversión de DPB a su metabolito activo 17-MPB en el interior de los pulmones. La absorción sistémica de 17-MPB se origina a través del depósito en los pulmones y mediante la absorción oral de la dosis deglutida. Después de la inhalación, la biodisponibilidad absoluta del 17-MPB es de aproximadamente el 60% de la dosis nominal. El DPB se absorbe rápidamente, con una observación inicial de concentraciones plasmáticas máximas ($t_{m\acute{a}x}$) a las 0.3 horas. El 17-MPB se hace presente más lentamente, con un $t_{m\acute{a}x}$ de 1 hora. Al aumentar la dosificación por inhalación, se produce un incremento aproximadamente lineal en la exposición sistémica. Cuando se administra vía oral, la biodisponibilidad de DPB es

insignificante, pero la conversión presistémica a 17-MPB ocasiona que aproximadamente un 40% de la dosis sea absorbido como 17-MPB.

Metabolismo:

El DPB se depura muy rápidamente de la circulación sistémica, a través de la ruta metabólica mediada por las enzimas esterasa que se encuentran en la mayor parte de los tejidos. El producto principal resultante del metabolismo es el metabolito activo (17-MPB). También se forman metabolitos inactivos secundarios: 21-monopropionato de beclometasona (21-MPB) y beclometasona (BOH), los cuales proporcionan una escasa contribución a la exposición sistémica.

Distribución:

En estado estacionario, la distribución de DPB en los tejidos es moderada (20 lL), pero la de 17-MPB es más extensa (424 lL). El grado de fijación a proteínas plasmáticas es moderadamente alto (87%).

Eliminación:

La eliminación de DPB y 17-MPB se caracteriza por una elevada depuración plasmática (150 y 120 L/h), con vidas medias de eliminación terminal correspondientes de 0.5h y 2.7h. Después de la administración oral de DPB titulado, aproximadamente el 60% de la dosis se excretó en las heces, en un plazo de 96 horas, en forma de metabolitos libres y conjugados polares, principalmente. Aproximadamente un 12% de la dosis se excretó en la orina en forma de metabolitos libres y conjugados polares. La depuración renal de DPB y sus metabolitos es insignificante.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Los estudios preclínicos de seguridad indican que el dipropionato de beclometasona exhibe una toxicidad sistémica insignificante, cuando se administra por inhalación.

En una amplia gama de especies animales, expuestas diariamente por periodos de dos años, se ha demostrado que el propelente sin CFC, HFA134a, carece de efectos tóxicos a elevadas concentraciones de vapor, muy superiores a las que pueden experimentar los pacientes.

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

- **Modificación Precauciones y Advertencias**
- **Embarazo y Lactancia**
- **Inserto versión GDS 23/IPI04 (1 Abril 2013)**

Acta No. 27 de 2014

Página 620 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Información para prescribir versión GDS 23/IPI04 (1 Abril 2013)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

En el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, debe vigilarse la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de β_2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

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

La formulación Becotide/Becloforte Evohaler no debe utilizarse en ataques agudos de asma, sino como un tratamiento regular a largo plazo. Para aliviar los síntomas asmáticos agudos, los pacientes requerirán un fármaco broncodilatador inhalado de rápida acción y corta duración.

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

La falta de respuesta terapéutica, o las exacerbaciones severas de asma, deben tratarse aumentando la dosificación de la formulación Becotide/Becloforte para inhalación y, si es necesario, administrando algún esteroide sistémico o antibiótico, o ambos, en caso de existir alguna infección.

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

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

Algunos individuos pueden exhibir una mayor sensibilidad a los efectos de los corticoesteroides inhalados, en comparación con la mayoría de los pacientes.

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

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

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, ocasionalmente se desenmascaran algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controlados con el fármaco sistémico. Estas alergias deben tratarse sintomáticamente con antihistamínicos o preparaciones tópicas, o con ambos, incluyendo esteroides para uso tópico.

El tratamiento con la formulación Becotide/Becloforte Evohaler no debe suspenderse de manera abrupta.

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

Al igual que con otras terapias inhaladas, puede ocurrir bronco-espasmo paradójico con un aumento inmediato de sibilancias después de la dosificación. Esto debe ser tratado inmediatamente con un broncodilatador de acción rápida, Becotide /Becloforte Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, debe evaluarse al paciente, y si es necesario instituir terapia alternativa.

Se debe advertir a los pacientes que este producto contiene pequeñas cantidades de etanol y glicerol. Al administrar dosis normales, las cantidades de etanol y glicerol resultan insignificantes, por lo que no representan riesgo alguno para los pacientes.

- Embarazo y Lactancia:

No se dispone de evidencia adecuada concerniente al uso seguro del dipropionato de beclometasona o el propelente HFA 134a (Norflurano o Tetrafluoroetano) durante el embarazo humano.

En estudios de reproducción realizados en animales con Becotide/Becloforte, los efectos adversos característicos de los corticoesteroides potentes sólo se observan a niveles elevados de exposición sistémica. La aplicación directa por inhalación asegura una exposición sistémica mínima.

Los estudios realizados para evaluar el efecto del HFA 134a sobre la función reproductora y el desarrollo embriofetal en animales, no revelaron efectos adversos clínicamente pertinentes.

No se han producido efectos adversos clínicamente pertinentes que se asocien con la administración del propelente HFA 134a. Por tanto, no es probable que se presenten efectos adversos en el ser humano.

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

No se ha estudiado la excreción del dipropionato de beclometasona en la leche en animales. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona se secreta en la leche, pero a las dosis usadas por inhalación intranasal, hay un bajo potencial para niveles significativos en la leche materna. Becotide/Becloforte Evohaler solamente debe ser usado en una madre en lactancia si los beneficios esperados justifican los riesgos para el lactante.

Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, las reacciones muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Al estimar estas frecuencias de ocurrencia, no se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo y con agentes comparadores. Las reacciones raras y muy raras generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Infecciones e infestaciones:

Muy común: Candidiasis de boca y garganta.

Trastornos del sistema inmunitario:

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones:

No comunes: Exantemas, urticaria, prurito, eritema.

Muy raros: Angioedema, síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo), reacciones anafilactoides/anafilácticas.

Trastornos endocrinos:

Los posibles efectos sistémicos incluyen (véase Advertencias y Precauciones):

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

Trastornos psiquiátricos:

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: Ronquera, irritación de garganta.

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Sobredosis:

El manejo adicional debe establecerse de acuerdo a la clínica o según las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde este disponible.

No hay tratamiento específico para una sobredosis de dipropionato de beclometasona. Si ocurre la sobredosis, se debe dar tratamiento de soporte al paciente con un adecuado monitoreo según sea necesario.

La inhalación aguda de dosis de Becotide/Becloforte superiores a las recomendadas puede conducir a un deterioro temporal de la función suprarrenal. No es necesario llevar a cabo alguna acción de emergencia, ya que la función suprarrenal se recupera en pocos días, lo cual se verifica con las mediciones de los niveles plasmáticos de cortisol. Sin embargo, si se siguen administrando por periodos prolongados dosis superiores a las recomendadas, es posible que se produzca algún tipo de deterioro suprarrenal. Es posible que se requiera vigilar la reserva suprarrenal. En caso de que se presente una sobredosificación con Becotide/Becloforte, aún es posible continuar con el tratamiento a una dosificación aprobada para el control de los síntomas.

Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia:

El dipropionato de beclometasona es un profármaco que exhibe una débil afinidad de fijación al receptor glucocorticoesteroide. Se hidroliza a través de enzimas esterasa al metabolito activo 17-monopropionato de beclometasona (17-MPB), el cual posee una elevada actividad antiinflamatoria tópica.

Farmacocinética:

Absorción:

Cuando se administra por inhalación (a través de un inhalador de dosis medidas), se produce una absorción sistémica de dipropionato de beclometasona (DPB) inalterado a través de los pulmones, con una absorción oral insignificante de la dosis deglutida. Con anterioridad a la absorción, se produce una amplia conversión de DPB a su metabolito activo 17-MPB en el interior de los pulmones. La absorción sistémica de 17-MPB se origina a través del depósito en los pulmones y mediante la absorción oral de la dosis deglutida. Después de la inhalación, la biodisponibilidad absoluta del 17-MPB es de aproximadamente el 60% de la dosis nominal. El DPB se absorbe rápidamente, con una observación inicial de concentraciones plasmáticas máximas ($t_{máx}$) a las 0.3 horas. El 17-MPB se hace presente más lentamente, con un $t_{máx}$ de 1 hora. Al aumentar la dosificación por inhalación, se produce un incremento aproximadamente lineal en la exposición sistémica. Cuando se administra vía oral, la biodisponibilidad de DPB es insignificante, pero la conversión presistémica a 17-MPB ocasiona que aproximadamente un 40% de la dosis sea absorbido como 17-MPB.

Metabolismo:

El DPB se depura muy rápidamente de la circulación sistémica, a través de la ruta metabólica mediada por las enzimas esterasa que se encuentran en la mayor parte de los tejidos. El producto principal resultante del metabolismo es el metabolito activo (17-MPB). También se forman metabolitos inactivos secundarios: 21-monopropionato de beclometasona (21-MPB) y beclometasona (BOH), los cuales proporcionan una escasa contribución a la exposición sistémica.

Distribución:

En estado estacionario, la distribución de DPB en los tejidos es moderada (20 lL), pero la de 17-MPB es más extensa (424 lL). El grado de fijación a proteínas plasmáticas es moderadamente alto (87%).

Eliminación:

La eliminación de DPB y 17-MPB se caracteriza por una elevada depuración plasmática (150 y 120 LI/h), con vidas medias de eliminación terminal correspondientes de 0.5h y 2.7h. Después de la administración oral de DPB titulado, aproximadamente el 60% de la dosis se excretó en las heces, en un plazo de 96 horas, en forma de metabolitos libres y conjugados polares, principalmente. Aproximadamente un 12% de la dosis se excretó en la orina en forma de metabolitos libres y conjugados polares. La depuración renal de DPB y sus metabolitos es insignificante.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Los estudios preclínicos de seguridad indican que el dipropionato de beclometasona exhibe una toxicidad sistémica insignificante, cuando se administra por inhalación.

En una amplia gama de especies animales, expuestas diariamente por periodos de dos años, se ha demostrado que el propelente sin CFC, HFA134a, carece de efectos tóxicos a elevadas concentraciones de vapor, muy superiores a las que pueden experimentar los pacientes.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1. MYCOSPOR UÑAS UNGÜENTO 1%

Expediente : 43138
Radicado : 2014124146
Fecha : 2014/09/26
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada 100 g contiene bifonazol 1 g, urea 40 g

Forma farmacéutica: Ungüento tópico

Indicaciones: Tratamiento alternativo de la onicomycosis por hongos sensibles

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bifonazol. No administrar en estado de embarazo y lactancia a menos que el medico lo indique

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora cambio de la condición de venta de: Venta con fórmula

Acta No. 27 de 2014

Página 626 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

facultativa a venta sin fórmula facultativa, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicación para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la enfermedad a tratar, requiere un diagnóstico médico preciso apoyado en estudios microbiológicos.

3.5.2. GYNOCANESTEN® ORAL

Expediente : 20062320
Radicado : 2014129043
Fecha : 2014/10/24
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de fluconazol

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar etc.), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol. La administración conjunta con otros fármacos de los que se conoce, prolongan el intervalo qt y que se metabolizan a través de la enzima cyp3a4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, están contraindicados en los pacientes que reciben fluconazol. Embarazo (Categoría C/D).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el cambio en la condición de venta para el producto de la referencia de: Venta con formula facultativa, a: Venta sin formula facultativa.

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

la modificación de indicación para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la enfermedad a tratar, requiere un diagnóstico médico. Además de problemas de seguridad que se pueden presentar con el principio activo.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.1.al 3.5. corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 03 de diciembre de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 27 de 2014

Página 628 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 27 de 2014

Página 629 de 629

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014