

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 19

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

07, 08, 09 y 10 DE SEPTIEMBRE DE 2015

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS Y OTROS
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES
 - 3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 16 de 2015 SEMPB
Acta No. 17 de 2015 SEMPB
Acta No. 18 Primera parte de 2015 SEMPB
Acta No. 18 Segunda parte de 2015 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. DENG VAXIA

Expediente : 20094756
Radicado : 2015081304
Fecha : 26/06/2015

Interesado : Sanofi Pstcur S.A.
Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis:

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

Presentaciones multidosis:

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

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

No debe recibir Dengvaxia® si usted o su hijo:

- Es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de Dengvaxia®

Ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de Dengvaxia®.

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

Niños:

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

Reacciones adversas:

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

Reacciones alérgicas graves (serias):

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

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

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

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

Otros efectos secundarios:

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

Muy frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 usuarios)

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

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

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

- Infecciones de las vías respiratorias superiores
- Mareos
- Dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- Tos

- Escurrimiento nasal (rinorrea)
- Náusea
- Erupción cutánea (sarpullido)
- Dolor de cuello
- Endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección (induración en el lugar de la inyección)

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

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

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

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

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios) o erupción con comezón (urticaria)

Interacciones:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para ser evaluado junto con los radicados 2015092206 del 17/07/2015, 2015110737 del 25/08/2015

3.1.1.2. BERINERT

Expediente : 20094884
Radicado : 2015082546
Fecha : 30/06/2015
Interesado : Biotoscana S.A.
Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición: Cada Vial con liofilizado contiene Inhibidor de la esterasa C1 500UI (50 UI/ml) (Proteína total 50-80 mg 1 vial con 10 ml de agua para inyección para reconstitución)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Angioedema hereditario (AEH), tipos I y II
Tratamiento y prevención preoperatoria de episodios agudos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Deben administrarse antihistamínicos y corticosteroides de forma profiláctica a aquellos pacientes con tendencia conocida a presentar alergias. En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es preciso detener inmediatamente la administración de Berinert (p. ej., interrumpir la inyección/perfusión) e iniciar el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y la gravedad del efecto adverso. Para el tratamiento del shock, se debe actuar conforme a los estándares médicos vigentes. Los pacientes con edema laríngeo precisan una vigilancia especialmente cuidadosa, con tratamiento de emergencia a mano y listo para el uso. No se recomienda el tratamiento con Berinert o su uso no autorizado para el síndrome de extravasación capilar (SEC). Berinert contiene hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta con restricción del contenido de sodio.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Existe una cantidad limitada de datos que indican la ausencia de un riesgo aumentado en relación con el uso de Berinert en mujeres embarazadas. Berinert es un componente fisiológico del plasma humano. Por ello, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales ni se esperan efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo prenatal y posnatal en seres humanos. Por lo tanto, Berinert sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia:

No se sabe si Berinert se excreta con la leche materna humana, pero, debido a su elevado peso molecular, la transferencia de Berinert a la leche materna parece improbable. No obstante, la lactancia es cuestionable en las mujeres con angioedema hereditario. Debe tomarse la decisión de o bien interrumpir la lactancia, o bien interrumpir el tratamiento con Berinert, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

Seguridad viral:

Con los medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos, es necesario adoptar ciertas medidas para prevenir el contagio de infecciones a los pacientes. Entre ellas se encuentran:

- Una cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma con el fin de garantizar la exclusión de aquéllos con riesgo de ser portadores de infecciones.
- El análisis de cada donación y pool de plasma mediante pruebas encaminadas a detectar signos indicativos de la presencia de virus/infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos de inactivación o eliminación de virus en el procesamiento de la sangre o el plasma. A pesar de estas medidas, no es posible excluir completamente la posibilidad de contagiar infecciones cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. Esto también es válido para virus y otros tipos de agentes infecciosos desconocidos o de reciente aparición.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C (causantes de una inflamación en el hígado) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (causante de una inflamación en el hígado) y parvovirus B19.

Si recibe de forma regular/repetida productos derivados de plasma humano, su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra los virus de la hepatitis A y B. Se recomienda encarecidamente que cada vez que se use Berinert, se registren la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

Reacciones adversas:

Si sufre alguna reacción, especialmente una no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia pos comercialización y en la bibliografía científica. Se emplean las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$ (incluidos casos comunicados de forma aislada)

Las reacciones adversas con Berinert son raras.

Clase de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Aumento de la temperatura, reacciones en el lugar de inyección	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (p. ej., taquicardia, hipertensión o hipotensión, rubor, ronchas, disnea, dolor de cabeza, mareos, náuseas)	Shock

* En intentos de tratamiento con dosis altas de Berinert para la profilaxis o la terapia del síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis no autorizadas), en casos aislados con desenlace mortal.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Adultos:

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:

20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema:

1000 UI antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica.

Población pediátrica:

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:

20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema:

De 15 a 30 UI por kilogramo de peso (15 – 30 UI/kg de p.c.) antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica. La dosis debe escogerse teniendo en cuenta las circunstancias clínicas (por ejemplo, el tipo de intervención y la severidad de la enfermedad).

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Abril 2013

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

Composición: Cada Vial con liofilizado contiene Inhibidor de la esterasa C1 500UI (50 UI/ml) (Proteína total 50-80 mg 1 vial con 10 ml de agua para inyección para reconstitución)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis de los ataques agudos de angioedema en pacientes adolescentes y adultos con angioedema hereditario (AEH)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Deben administrarse antihistamínicos y corticosteroides de forma profiláctica a aquellos pacientes con tendencia conocida a presentar alergias. En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es preciso detener inmediatamente la administración de Berinert (p. ej., interrumpir la inyección/perfusión) e iniciar el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y la gravedad del efecto adverso. Para el tratamiento del shock, se debe actuar conforme a los estándares médicos vigentes. Los pacientes con edema laríngeo precisan una vigilancia especialmente cuidadosa, con tratamiento de emergencia a mano y listo para el uso. No se recomienda el tratamiento con Berinert o su uso no autorizado para el síndrome de extravasación capilar (SEC). Berinert contiene hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por

100 ml de solución. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta con restricción del contenido de sodio.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Existe una cantidad limitada de datos que indican la ausencia de un riesgo aumentado en relación con el uso de Berinert en mujeres embarazadas. Berinert es un componente fisiológico del plasma humano. Por ello, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales ni se esperan efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo prenatal y posnatal en seres humanos.

Por lo tanto, Berinert sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia:

No se sabe si Berinert se excreta con la leche materna humana, pero, debido a su elevado peso molecular, la transferencia de Berinert a la leche materna parece improbable. No obstante, la lactancia es cuestionable en las mujeres con angioedema hereditario. Debe tomarse la decisión de o bien interrumpir la lactancia, o bien interrumpir el tratamiento con Berinert, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

Seguridad viral:

Con los medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos, es necesario adoptar ciertas medidas para prevenir el contagio de infecciones a los pacientes. Entre ellas se encuentran:

- Una cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma con el fin de garantizar la exclusión de aquéllos con riesgo de ser portadores de infecciones.
- El análisis de cada donación y pool de plasma mediante pruebas encaminadas a detectar signos indicativos de la presencia de virus/infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos de inactivación o eliminación de virus en el procesamiento de la sangre o el plasma. A pesar de estas medidas, no es posible excluir completamente la posibilidad de contagiar infecciones cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre

o plasma humanos. Esto también es válido para virus y otros tipos de agentes infecciosos desconocidos o de reciente aparición.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C (causantes de una inflamación en el hígado) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (causante de una inflamación en el hígado) y parvovirus B19.

Si recibe de forma regular/repetida productos derivados de plasma humano, su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra los virus de la hepatitis A y B. Se recomienda encarecidamente que cada vez que se use Berinert, se registren la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

Reacciones adversas:

Si sufre alguna reacción, especialmente una no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia pos comercialización y en la bibliografía científica. Se emplean las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$ (incluidos casos comunicados de forma aislada)

Las reacciones adversas con Berinert son raras.

Clase de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Aumento de la temperatura, reacciones en el lugar de inyección	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (p. ej., taquicardia, hipertensión o	Shock

				hipotensión, rubor, ronchas, disnea, dolor de cabeza, mareos, náuseas)	
--	--	--	--	--	--

* En intentos de tratamiento con dosis altas de Berinert para la profilaxis o la terapia del síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis no autorizadas), en casos aislados con desenlace mortal.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Adultos:

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:

20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema:

1000 UI antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica.

Población pediátrica:

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:

20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema:

De 15 a 30 UI por kilogramo de peso (15 – 30 UI/kg de p.c.) antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica. La dosis debe escogerse teniendo en cuenta las circunstancias clínicas (por ejemplo, el tipo de intervención y la severidad de la enfermedad).

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.5.0.0.N50

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

En cuanto a declarar el principio activo Inhibidor de la esterasa C1 como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 la Sala considera que no aplica

dado que es un hemoderivado con amplia y antigua trayectoria, y suficientemente conocido.

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. DAUNOXOME®

Expediente : 20094954
Radicado : 2015083427
Fecha : 03/07/2015
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Gilead Sciences, Inc -Baxter Oncology GmbH

Composición: Cada vial contiene daunorubicina citrato equivalente a 50 mg de daunorubicina base, encapsulada en liposomas

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable por infusión

Indicaciones:

DaunoXome está indicado para el tratamiento de:

- Sarcoma de Kaposi
- Leucemia Mieloide Aguda
- Leucemina Linfoide Aguda
- Mieloma Múltiple

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a DaunoXome, a cualquiera de sus excipientes u otras antraciclina / antracenedionas.

Embarazo y lactancia

Precauciones y Advertencias:

La decisión de uso del tratamiento debe estar basada en una evaluación, por parte del médico, de los beneficios y riesgos para el paciente individual.

Cardiotoxicidad:

DaunoXome y otras antraciclinas pueden causar cardiotoxicidad, especialmente insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía. El inicio de los síntomas puede ser repentino y puede no ocurrir hasta semanas o meses después de suspender el tratamiento. Daño cardíaco puede ser irreversible y ha habido reportes raros de víctimas mortales, por lo general en pacientes con factores de riesgo.

El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con la dosis acumulativa total de antraciclinas. Debe tenerse cuidado en pacientes tratados previamente con antraciclinas, o aquellos con terapia previa (o concomitante) con otros compuestos cardiotóxicos como 5-fluorouracil (5-FU).

La decisión de uso del tratamiento debe estar basada en una evaluación, por parte del médico, de los beneficios y riesgos para el paciente individual.

Toxicidad hematológica:

DaunoXome es un supresor de la médula ósea. El efecto más significativo es generalmente neutropenia, que puede ser severa y resultar en fiebre e infección. También se pueden presentar anemia y trombocitopenia, pero suelen ser menos marcadas. La mielosupresión grave persistente puede ocasionar sepsis o hemorragia. Hemogramas completos se deben realizar antes de cada dosis y frecuencia durante el curso del tratamiento DaunoXome.

Los pacientes con enfermedades malignas o con infección por el VIH, cuyo sistema inmunológico ya está comprometido, se debe monitorear cuidadosamente la evidencia de intercurrentes o infecciones oportunistas. La terapia anti-infeccioso se debe emplear en la presencia de sospechosos o confirmados de infección y durante la neutropenia febril. La toxicidad hematológica puede requerir reducción de la dosis de DaunoXome o suspensión o retraso de la terapia. El factor estimulante de colonias G-CSF se ha utilizado para tratar a los pacientes con neutropenia.

Se debe tener precaución cuando se combina DaunoXome con otros agentes que suprimen la función de la médula ósea.

Reacciones en el lugar de inyección:

Se debe tener cuidado para asegurar que no hay extravasación de DaunoXome durante la administración. La extravasación venosa se ha resultado en eritema, dolor e hinchazón alrededor del sitio de la infiltración de los tejidos. Estos cambios son generalmente transitorios, resolviéndose dentro de 6 meses. Sin embargo, la necrosis

tisular localizada todavía debe considerarse como una posible consecuencia de la extravasación.

Si se produce algún signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciar en otra vena. El miembro afectado debe ser elevado. Puede ser inapropiado, proporcionar cualquier medida que pudiera causar la liberación del fármaco desde el liposoma (tales como la aplicación de hielo o de corticosteroides, la instilación de antídotos locales, la compresión local, etc.).

Reacciones asociadas a la infusión aguda:

Reacciones relacionadas con la infusión aguda han sido observados en pacientes tratados con DaunoXome. Generalmente, los síntomas incluyen dolor de espalda, rubor, opresión en el pecho y dificultad para respirar. Estas reacciones a la infusión, pueden ocurrir durante la primera exposición del paciente a DaunoXome, o durante la re-exposición en un paciente que había recibido previamente DaunoXome sin incidentes. Reacciones relacionadas con la infusión generalmente ocurren dentro de los primeros 10 minutos de la infusión y desaparecen cuando la infusión se hace más lenta o se detiene.

Reacciones anafilácticas / alérgicas agudas, a veces asociadas con hipotensión, también se han reportado:

También se requiere precaución con la radioterapia precedente, concurrente o planeada, ya que estos pacientes, durante el tratamiento con daunorubicina, tienen un mayor riesgo de reacciones locales en el área de la radiación (fenómeno de recall).

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas consideradas al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento con DaunoXome, se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas de órganos y frecuencia absoluta.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy común: $\geq 10\%$

Común: entre 1% y 10%

Poco común: entre 0.1% y 1%

Raro: entre 0.01% y 0.1%

Muy raro $<0.01\%$.

Infecciones e infestaciones:

Muy común: infecciones

Poco común: sepsis, shock séptico

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Muy común: supresión de la médula ósea, agranulocitosis, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia y anemia.

Trastornos del sistema inmune:

Muy común: reacciones asociadas con la perfusión (incluyendo dolor de espalda, rubor, opresión en el pecho, disnea, reacciones alérgicas)

Raro: reacción anafiláctica.

Trastornos nutricionales y del metabolismo:

Común: deshidratación.

Trastornos psiquiátricos:

Común: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

Trastornos cardíacos:

Común: disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Poco comunes: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía

Raras: fibrilación auricular, infarto de miocardio

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy común: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: estomatitis, úlceras mucosas, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy común alopecia

Raro: síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar

El síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) se ha reportado raramente en pacientes tratados con altas dosis de DaunoXome y citarabina para la leucemia. Esta condición se caracteriza por hinchazón, dolor, hormigueo y eritema de las palmas y plantas, lo que puede conducir a la descamación de la piel en algunos

pacientes. La reducción de dosis o retraso de la dosificación, pueden ser requeridos para manejar la condición.

Trastornos generales y del lugar de administración:

Muy común: astenia, fatiga, fiebre, escalofríos

Común: extravasación en el sitio de inyección puede resultar en eritema, dolor e hinchazón

Interacciones:

La daunorubicina se metaboliza principalmente en el hígado; la medicación concomitante puede influir en la función hepática, por tanto, también puede influir en el metabolismo o la farmacocinética de daunorubicina y, como consecuencia, puede influenciar su eficacia y / o toxicidad.

Inhibidores de la proteasa (IP) y no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) son inhibidores conocidos del citocromo P450 IIIA (CYP-3A) y también pueden tener un papel en la inhibición de la proteína transportadora de drogas, P-glicoproteína (P-gp). Daunorubicina y otras antraciclinas pueden sufrir algún metabolismo CYP-3A y son sustratos de la P-gp conocido.

Por tanto, existe una posibilidad teórica de interacción entre DaunoXome y estos dos grupos de la terapia antiviral. Pero sin embargo la fecha, un único estudio ha indicado que no hay ningún efecto de inhibidores de la proteasa o NNRTIs en las propiedades farmacocinéticas de DaunoXome. Los datos limitados de un estudio pequeño donde los pacientes fueron tratados con y sin inhibidores de la proteasa indican que no hubo grandes cambios en DaunoXome o toxicidad asociada.

Se debe tener precaución, cuando DaunoXome se usa junto con otros agentes mielosupresores o cardiotóxicos. El riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, aumenta con la administración concomitante de otros agentes citotóxicos. La mucositis (oral y gastrointestinal) que ocurren en asociación con quimioterapia con daunorubicina-puede alterar la absorción de los medicamentos orales. Las vacunas vivas deben evitarse. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden utilizar.

Se debe tener precaución cuando se administra DaunoXome concurrentemente con fármacos antiplaquetarios como la aspirina (ácido acetilsalicílico), clopidogrel, dipyridamol, eptifibatida y otros agentes que inhiben la agregación plaquetaria / trombocitos. Pacientes con trombocitopenia estarán en mayor riesgo de trastornos de la coagulación.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial recomendada en pacientes es de 40 mg/m² cada dos semanas. La dosis debe ser ajustada para cada paciente.

Ancianos: La seguridad y eficacia de DaunoXome en pacientes mayores de 65 años de edad, no han sido establecidas.

La cardiotoxicidad puede ser más frecuente en ancianos.

Insuficiencia hepática: existe experiencia clínica limitada en el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática con DaunoXome. Por lo tanto, con base en la experiencia con la daunorubicina convencional, se recomienda que la dosis de DaunoXome se reduzca, si la bilirrubina se eleva como sigue:

- Bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dl (20,3 a 50,8 mmol/l), dar 75% de la dosis normal.
- Bilirrubina sérica > 3 mg/dl (> 50,8 mmol/l), dar 50% de la dosis normal.

Insuficiencia renal: existe experiencia clínica limitada en el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal tratados con DaunoXome. Por lo tanto, con base en la experiencia con daunorubicina convencional, se recomienda que la dosis de DaunoXome se reduzca, si la creatinina se eleva como sigue: Creatinina sérica > 3 mg/dl (> 265 mmol/l), dar 50% de la dosis normal.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta:

Uso Institucional

Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica

-Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo daunorubicina liposomal citrato

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

Composición: Cada vial contiene daunorubicina citrato equivalente a 50 mg de daunorubicina base, encapsulada en liposomas

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable por infusión

Indicaciones:

DaunoXome está indicado como alternativo a la daunorubicina convencional y coadyuvante para el tratamiento de:

- Sarcoma de Kaposi
- Leucemia Mieloide Aguda
- Leucemia Linfóide Aguda

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a DaunoXome, a cualquiera de sus excipientes u otras antraciclinas / antracenedionas.

Embarazo y lactancia

Precauciones y Advertencias:

La decisión de uso del tratamiento debe estar basada en una evaluación, por parte del médico, de los beneficios y riesgos para el paciente individual.

Cardiotoxicidad:

DaunoXome y otras antraciclinas pueden causar cardiotoxicidad, especialmente insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía. El inicio de los síntomas puede ser repentino y puede no ocurrir hasta semanas o meses después de suspender el tratamiento. Daño cardíaco puede ser irreversible y ha habido reportes raros de víctimas mortales, por lo general en pacientes con factores de riesgo.

El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con la dosis acumulativa total de antraciclinas. Debe tenerse cuidado en pacientes tratados previamente con antraciclinas, o aquellos con terapia previa (o concomitante) con otros compuestos cardiotóxicos como 5-fluorouracil (5-FU).

La decisión de uso del tratamiento debe estar basada en una evaluación, por parte del médico, de los beneficios y riesgos para el paciente individual.

Toxicidad hematológica:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

DaunoXome es un supresor de la médula ósea. El efecto más significativo es generalmente neutropenia, que puede ser severa y resultar en fiebre e infección. También se pueden presentar anemia y trombocitopenia, pero suelen ser menos marcadas. La mielosupresión grave persistente puede ocasionar sepsis o hemorragia. Hemogramas completos se deben realizar antes de cada dosis y frecuencia durante el curso del tratamiento DaunoXome.

Los pacientes con enfermedades malignas o con infección por el VIH, cuyo sistema inmunológico ya está comprometido, se debe monitorear cuidadosamente la evidencia de intercurrentes o infecciones oportunistas. La terapia anti-infeccioso se debe emplear en la presencia de sospechosos o confirmados de infección y durante la neutropenia febril. La toxicidad hematológica puede requerir reducción de la dosis de DaunoXome o suspensión o retraso de la terapia. El factor estimulante de colonias GCSF se ha utilizado para tratar a los pacientes con neutropenia. Se debe tener precaución cuando se combina DaunoXome con otros agentes que suprimen la función de la médula ósea.

Reacciones en el lugar de inyección:

Se debe tener cuidado para asegurar que no hay extravasación de DaunoXome durante la administración. La extravasación venosa se ha resultado en eritema, dolor e hinchazón alrededor del sitio de la infiltración de los tejidos. Estos cambios son generalmente transitorios, resolviéndose dentro de 6 meses. Sin embargo, la necrosis tisular localizada todavía debe considerarse como una posible consecuencia de la extravasación.

Si se produce algún signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema), la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciar en otra vena. El miembro afectado debe ser elevado. Puede ser inapropiado, proporcionar cualquier medida que pudiera causar la liberación del fármaco desde el liposoma (tales como la aplicación de hielo o de corticosteroides, la instilación de antídotos locales, la compresión local, etc.).

Reacciones asociadas a la infusión aguda:

Reacciones relacionadas con la infusión aguda han sido observados en pacientes tratados con DaunoXome. Generalmente, los síntomas incluyen dolor de espalda, rubor, opresión en el pecho y dificultad para respirar. Estas reacciones a la infusión, pueden ocurrir durante la primera exposición del paciente a

DaunoXome, o durante la re-exposición en un paciente que había recibido previamente **DaunoXome** sin incidentes. Reacciones relacionadas con la infusión generalmente ocurren dentro de los primeros 10 minutos de la infusión y desaparecen cuando la infusión se hace más lenta o se detiene.

Reacciones anafilácticas / alérgicas agudas, a veces asociadas con hipotensión, también se han reportado:

También se requiere precaución con la radioterapia precedente, concurrente o planeada, ya que estos pacientes, durante el tratamiento con **daunorubicina**, tienen un mayor riesgo de reacciones locales en el área de la radiación (fenómeno de recall).

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas consideradas al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento con **DaunoXome**, se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas de órganos y frecuencia absoluta.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy común: $\geq 10\%$

Común: entre 1% y 10%

Poco común: entre 0.1% y 1%

Raro: entre 0.01% y 0.1%

Muy raro $<0.01\%$.

Infecciones e infestaciones:

Muy común: infecciones

Poco común: sepsis, shock séptico

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Muy común: supresión de la médula ósea, agranulocitosis, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia y anemia.

Trastornos del sistema inmune:

Muy común: reacciones asociadas con la perfusión (incluyendo dolor de espalda, rubor, opresión en el pecho, disnea, reacciones alérgicas)

Raro: reacción anafiláctica.

Trastornos nutricionales y del metabolismo:

Común: deshidratación.

Trastornos siquiátricos:

Común: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

Trastornos cardiacos:

Común: disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Poco comunes: insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía

Raras: fibrilación auricular, infarto de miocardio

Trastornos respiratorios, toracios y mediastinicos:

Muy común: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: estomatitis, úlceras mucosas, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal

Trastornos de piel y tejido subcutaneo:

Muy común alopecia

Raro: síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar

El síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) se ha reportado raramente en pacientes tratados con altas dosis de DaunoXome y citarabina para la leucemia. Esta condición se caracteriza por hinchazón, dolor, hormigueo y eritema de las palmas y plantas, lo que puede conducir a la descamación de la piel en algunos pacientes. La reducción de dosis o retraso de la dosificación, pueden ser requeridos para manejar la condición.

Trastornos generales y del lugar de administración:

Muy común: astenia, fatiga, fiebre, escalofríos

Común: extravasación en el sitio de inyección puede resultar en eritema, dolor e hinchazón

Interacciones:

La daunorubicina se metaboliza principalmente en el hígado; la medicación concomitante puede influir en la función hepática, por tanto, también puede influir

en el metabolismo o la farmacocinética de daunorubicina y, como consecuencia, puede influenciar su eficacia y / o toxicidad.

Inhibidores de la proteasa (IP) y no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) son inhibidores conocidos del citocromo P450 IIIA (CYP-3A) y también pueden tener un papel en la inhibición de la proteína transportadora de drogas, P-glicoproteína (P-gp). Daunorubicina y otras antraciclinas pueden sufrir algún metabolismo CYP-3A y son sustratos de la P-gp conocido.

Por tanto, existe una posibilidad teórica de interacción entre DaunoXome y estos dos grupos de la terapia antiviral. Pero sin embargo la fecha, un único estudio ha indicado que no hay ningún efecto de inhibidores de la proteasa o NNRTIs en las propiedades farmacocinéticas de DaunoXome. Los datos limitados de un estudio pequeño donde los pacientes fueron tratados con y sin inhibidores de la proteasa indican que no hubo grandes cambios en DaunoXome o toxicidad asociada.

Se debe tener precaución, cuando DaunoXome se usa junto con otros agentes mielosupresores o cardiotoxicos. El riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, aumenta con la administración concomitante de otros agentes citotóxicos. La mucositis (oral y gastrointestinal) que ocurren en asociación con quimioterapia con daunorubicina-puede alterar la absorción de los medicamentos orales. Las vacunas vivas deben evitarse. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden utilizar.

Se debe tener precaución cuando se administra DaunoXome concurrentemente con fármacos antiplaquetarios como la aspirina (ácido acetilsalicílico), clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida y otros agentes que inhiben la agregación plaquetaria / trombocitos. Pacientes con trombocitopenia estarán en mayor riesgo de trastornos de la coagulación.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial recomendada en pacientes es de 40 mg/m² cada dos semanas. La dosis debe ser ajustada para cada paciente.

Ancianos: La seguridad y eficacia de DaunoXome en pacientes mayores de 65 años de edad, no han sido establecidas.

La cardiotoxicidad puede ser más frecuente en ancianos.

Insuficiencia hepática: existe experiencia clínica limitada en el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática con DaunoXome. Por lo tanto, con base en la

experiencia con la daunorubicina convencional, se recomienda que la dosis de DaunoXome se reduzca, si la bilirrubina se eleva como sigue:

- Bilirrubina sérica 1,2 a 3 mg/dl (20,3 a 50,8 mmol/l), dar 75% de la dosis normal.
- Bilirrubina sérica > 3 mg/dl (> 50,8 mmol/l), dar 50% de la dosis normal.

Insuficiencia renal: existe experiencia clínica limitada en el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal tratados con DaunoXome. Por lo tanto, con base en la experiencia con daunorubicina convencional, se recomienda que la dosis de DaunoXome se reduzca, si la creatinina se eleva como sigue:

Creatinina sérica > 3 mg/dl (> 265 mmol/l), dar 50% de la dosis normal.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta:

Uso Institucional

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Asimismo, la Sala no recomienda declarar el principio activo daunorubicina liposomal citrato como nueva entidad química, por cuanto solo modifica aspectos farmacocinéticos de una molécula que ya se encuentra incluida en Normas Farmacológicas.

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

3.1.1.4. PIRFENIDONA

Expediente : 20095491
 Radicado : 2015089247
 Fecha : 13/07/2015
 Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Fabricante : Cipla Ltd

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: La Pirfenidona está indicada en el tratamiento de fibrosis Pulmonar Idiopática (IPF).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Historia de angioedema con Pirfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Falla hepática severa o enfermedad hepática en fase terminal.
- Falla hepática severa o enfermedad hepática en fase terminal.

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:

Elevaciones de ALT y AST >3 por encima del límite superior normal (ULN) han sido reportados en pacientes que reciben terapia con Pirfenidona. Raramente estos efectos han sido asociados con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total en suero. Las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) deben realizarse antes del inicio de la terapia con Pirfenidona y posteriormente controles mensuales durante los primeros 6 meses y a partir de ahí cada 3 meses. En el evento de una elevación significativa de las aminotransferasas hepáticas, la dosis de Pirfenidona debe ser ajustada o el tratamiento suspendido de acuerdo con las siguientes directrices. Para pacientes con elevaciones de ALT, AST o bilirrubina confirmadas durante el tratamiento, los siguientes ajustes de dosis pueden ser necesarios.

Recomendaciones en caso de elevaciones de AST/ALT:

Si el paciente presenta elevaciones en las aminotransferasas entre >3 a >5 x ULN después del inicio de la terapia con Pirfenidona, los productos médicos que producen confusión deben ser descontinuados, en otros casos excluidos y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Si es clínicamente adecuado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida o interrumpida. Una vez que las pruebas de función hepática estén dentro de

los límites normales, la Pirfenidona puede ser re-escalada a la dosis diaria recomendada si es tolerada.

Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa a $<5 \times \text{ULN}$ acompañado de síntomas o hiperbilirrubinemia, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa a $>5 \times \text{ULN}$, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

Falla hepática:

En sujetos con una falla hepática moderada (ej: Child-Pugh Clase B) la exposición a Pirfenidona fue incrementada en un 60%. La Pirfenidona debe ser usada con precaución en pacientes con una falla hepática preexistente ligera o moderada (ej: Child-Pugh Clase A y B) dado el potencial de un incremento en la exposición de Pirfenidona. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de signos y toxicidad especialmente si están tomando de manera concomitante inhibidores de CYP1A2 conocidos. La Pirfenidona no ha sido estudiada en pacientes con falla hepática severa y no debe ser usada en pacientes con esta condición.

Reacción fotosensible y brote:

La exposición directa a la luz del sol (incluyendo lámparas solares) debe ser evitada o minimizada durante el tratamiento con Pirfenidona. Los pacientes deben recibir instrucciones de usar bloqueador solar a diario, de usar ropa que proteja contra la exposición solar y evitar otros productos medicinales que se conozca que producen fotosensibilidad. Los pacientes deben ser instruidos en reportar síntomas de reacción fotosensible y brote a su médico. Reacciones de fotosensibilidad severa son poco comunes. El ajuste de la dosis o la suspensión temporal del tratamiento puede ser necesario en casos de reacciones fotosensibles o brotes ligeros a severos.

Angioedema:

Reportes de angioedema (algunos severos) tales como inflamación de la cara, labios y/o lengua pueden ser asociados con la dificultad para respirar o sibilancias han sido presentadas en asociación con el uso de Pirfenidona en ajustes de postmercadeo. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema después de la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema deben ser manejados de acuerdo con los estándares de

cuidado. La Pirfenidona no debe ser usada en pacientes con una historia de angioedema debido a Pirfenidona

Mareos:

Se han reportado mareos en pacientes que usan Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos solo presentaron un evento y la mayoría se resolvieron con una duración media de 22 días. Si el mareo no mejora o si su severidad empeora, se aconseja ajustar la dosis e incluso suspender el tratamiento con Pirfenidona.

Fatiga:

Se ha reportado fatiga en pacientes tomando Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación.

Pérdida de peso:

La pérdida de peso se ha reportado en pacientes tratados con este producto medicinal antes de que retomen las actividades que requieren de alerta mental o coordinación. Los médicos deben monitorear el peso de los pacientes y cuando sea necesario, deben sugerir incrementar el consumo calórico si la pérdida de peso ya se considera de importancia clínica.

Excipientes:

Este producto medicinal contiene Lactosa, Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa ej: galactosemia no deben consumir este medicamento.

Reacciones adversas:

La seguridad de Pirfenidona ha sido evaluada en estudios clínicos incluyendo 1650 voluntarios y pacientes. Más de 170 pacientes han sido investigados en estudios abiertos durante más de 5 años y algunos durante hasta 10 años.

La reacción adversa más comúnmente reportada durante la experiencia del estudio clínico con la Pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día comparado con el placebo, respectivamente fueron náuseas (32.4% vs. 12.2%), brote (26.2% vs. 7.7%), diarrea (18.8% vs. 14.4%), fatiga (18.5% vs. 10.4%), dispepsia (16.1% vs 5.0%), anorexia

(11.4% vs. 3.5%), dolor de cabeza (10.1% vs. 7.7%) y reacción fotosensible (9.3% vs. 1.1%).

Reacciones adversas serias fueron registradas en frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2403 mg/día de Pirfenidona y placebo en estudios clínicos. La Tabla 1 presenta las reacciones adversas reportadas en una frecuencia de >2% en 623 pacientes recibiendo Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en la Fase 3 de tres estudios esenciales. Las reacciones adversas de la experiencia de post mercadeo también está listada en la Tabla 1. Las reacciones adversas están listadas por Sistema Órgano Clase (SOC) y dentro de cada grupo de frecuencia [Muy común (>1/10), Común (>1/100 a <1/10), poco común (>1/1000 a <1/100), raro (>1/10000 a <1/1000)], las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de importancia

Tabla 1 Reacciones adversas por SOC y frecuencia MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Común	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	
Raro	Agranulocitosis ¹
Desórdenes del sistema inmune	
Poco común	Angioedema ¹
Desórdenes metabólicos y nutricionales	
Muy común	Anorexia
Común	Disminución de peso, disminución del apetito
Desórdenes psiquiátricos	
Común	Insomnio
Desórdenes del sistema nervioso	

Muy común	Dolo de cabeza
Común	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
Desórdenes vasculares	
Común	Sofocos
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Común	Disnea, tos, tos productiva
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	Dispepsia, nauseas, diarrea
Común	Enfermedad de reflujo esofágico, vómito, distensión abdominal, incomodidad abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, incomodidad estomacal, gastritis, constipación flatulencia
Desórdenes hepatobiliares	
Común	Incremento de ALT, incremento de AST, incremento de la gama glutamil transferasa
Raro	Incremento del total de bilirrubina en suero en combinación con incremento de ALT y AST ¹
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Reacción fotosensible, brote
Común	Prurito, eritema, piel seca, brote eritematoso, brote macular, brote con prurito
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	

Común	Mialgia y artralgia
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Muy común	Fatiga
Común	Astenia, dolor de pecho no cardíaco
Lesión por envenenamiento y complicaciones de procedimiento	
Común	Quemaduras solares

¹Identificados por medio de estudios de post mercadeo

Interacciones:

Aproximadamente el 70-80% de la Pirfenidona es metabolizada vía CYP1A2 con contribuciones menores de otras isoenzimas CYP incluyendo CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

El consumo de jugo de toronja se asocia con la inhibición de CYP1A2 y debe ser evitado durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2:

En una Fase 1 del estudio, la coadministración de Pirfenidona y fluvoxamina (un fuerte inhibidor de CYP1A2 con efectos inhibitorios sobre otras isoenzimas CYP [CYP1C9, 2C19 y 2D6]) resultó en un incremento de 4 veces en la exposición a la Pirfenidona en no fumadores.

La Pirfenidona está contraindicada en pacientes en uso concomitante de fluvoxamina. La fluvoxamina debe ser discontinuada antes del inicio de la terapia con Pirfenidona debido a la eliminación reducida de Pirfenidona. Otras terapias que también sean inhibidoras de CYP1A2 y otra o más de las isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de Pirfenidona (ej CYP1C9, 2C19 y 2D6) deben ser evitados durante el tratamiento con Pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que inhibidores fuertes y selectivos de CYP1A2 (ej: enoxacin) tienen el potencial de incrementar la exposición de la Pirfenidona entre el

doble y el cuádruple. Si el uso concomitante de la Pirfenidona con un inhibidor fuerte y selectivo de CYP1A2 no puede ser evitado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida a 801 mg diarios (una cápsula 3 veces al día). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de emergencias debido a reacciones adversas asociadas con la terapia de Pirfenidona. Descontinúe la Pirfenidona si es.

La coadministración de Pirfenidona y 750 mg de ciprofloxacina (un inhibidor moderado de CYP1A2) incrementó la exposición a la Pirfenidona en un 81%. Si la ciprofloxacina con una dosis de 750 mg dos veces al día no puede ser evitada, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida a 1602 mg diarios (dos cápsulas tres veces al día). La Pirfenidona debe ser usada con precaución cuando se está usando ciprofloxacina a una dosis de 250 g o 500 mg una o dos veces al día.

La Pirfenidona debe ser usada con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (ej: amiodarona, propafenona).

Se debe tener especial cuidado si los inhibidores de CYP1A2 están siendo utilizados de manera concomitante con inhibidores potentes de uno o más isoenzimas CYP involucrados en el metabolismo de Pirfenidona tales como CYP2C9 (ej: amiodarona, propafenona), 2C19 (ej: clorfenicol) o 2D6 (ej: fluoxetina, paroxetina).

Fumar cigarrillos e inductores de CYP1A2:

Un estudio de interacción Fase 1 evaluó el efecto de fumar cigarrillos (inductor de CYP1A2) sobre la farmacocinética de la Pirfenidona. La exposición a Pirfenidona de fumadores fue el 50% de la observada en no fumadores. Los fumadores tienen el potencial de inducir la producción de la enzima hepática y por lo tanto incrementar la eliminación del producto y reducir su exposición. El uso concomitante de inductores fuertes de CYP1A2 incluyendo el fumar debe ser evitado durante la terapia con Pirfenidona basados en la relación observada entre el fumar y el potencial de inducción de CYP1A2 y dejar de fumar antes y durante la terapia con Pirfenidona.

En el caso de inductores moderados de CYP1A2 (ej: omeprazol, el uso concomitante teóricamente puede generar una disminución en los niveles plasmáticos de Pirfenidona.

La co-administración de productos medicinales que actúan como inductores potenciales ya sea de CYP1A2 o de cualquier otra isoenzima CYP involucrada en el metabolismo de Pirfenidona (ej: rifampicina) puede resultar en una disminución significativa de los niveles plasmáticos de Pirfenidona. Estos productos medicinales deben ser evitados siempre que sea posible.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial de adultos es de 200 mg, tres veces al día (600 mg/día), después de cada comida. Gradualmente se incrementa la dosis a 600 mg, tres veces al día (1800 mg/día) bajo observación (de acuerdo con Recomendaciones para Ajuste de Dosis a continuación). Incluso, un incremento o disminución adecuada de la dosis de cuando en cuando dependiendo de los síntomas.

Recomendaciones para Ajuste de la Dosis:

- Comience con tabletas de 200 mg suministradas tres veces al día (600 mg/día). Después de dos semanas, gradualmente incremente la dosis en 200 mg por toma. Es recomendable mantener o lograr una dosis final de 600 mg por toma (1800 mg/día).
- Pacientes que suspendan el tratamiento de Pirfenidona durante 14 días consecutivos deben reiniciar la terapia sometiéndose al régimen inicial de dosificación hasta lograr la dosis diaria recomendada.

Para interrupciones de tratamiento por menos de 14 días, la dosis se puede retomar en la dosis diaria recomendada sin necesidad de reiniciar.

Ajuste de dosis y otras consideraciones para el uso seguro:

Eventos gastrointestinales: En pacientes que experimentan intolerancia a la terapia debido a efectos gastrointestinales colaterales, se recomienda administrar la Pirfenidona después de las comidas para evitar efectos colaterales. Si los síntomas persisten, la Pirfenidona puede reducirse a 1 o 2 tabletas dos a tres veces al día después de las comidas con una reescalación de la dosis diaria recomendada tolerada. Si los síntomas continúan, los pacientes deben recibir instrucciones de interrumpir el tratamiento durante una o dos semanas para que los problemas se puedan resolver.

Reacción fotosensible y brote: A los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad ligera o moderada o un brote se les debe recordar la instrucción de usar bloqueador diariamente y debe evitar exponerse al sol. La dosis de Pirfenidona puede ser reducida a 3 tabletas diarias (1 tableta tres veces al día). Si el brote persiste después de 7 días, la Pirfenidona debe discontinuarse durante 15 días, con una reescalación a la dosis recomendada de la misma manera que en el periodo de escalación de la dosis. Pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad o brote severo deben recibir instrucciones de interrumpir la dosis y de visitar al médico.

Una vez que el brote se resuelva, la Pirfenidona puede ser reintroducida y reescalada hasta la dosis diaria recomendada a discreción del médico tratante.

Función hepática: En el evento de una elevación significativa de alanina y/o aspartato aminotransferasas (ALT/ AST) con o sin elevación de la bilirrubina, la dosis de la Pirfenidona debe ser ajustada o el tratamiento discontinuado de acuerdo con las directrices descritas a continuación.

Recomendaciones en caso de una elevación de ALT/AST:

- Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa de >3 a <5 x ULN después de iniciada la terapia con Pirfenidona, productos médicos de confusión deben ser discontinuados, otras causas excluidas y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Si es clínicamente adecuado, la dosis de Pirfenidona debe ser reducida o ajustada. Una vez las pruebas de funcionamiento hepático estén dentro de los límites normales, la Pirfenidona puede ser re-escalada a la dosis diaria recomendada si se tolera.
- Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa a <5 x ULN acompañado de síntomas o hiperbilirrubinemia, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.
- Si el paciente presenta una elevación de la aminotransferasa a >5 x ULN, la Pirfenidona debe ser discontinuada y el paciente no debe ser expuesto nuevamente.

Poblaciones especiales:

Falla hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con falla hepática ligera o moderada (ej: Child-Pugh Clase A y B). Sin embargo, los niveles plasmáticos de Pirfenidona pueden incrementarse en algunas personas con falla hepática ligera o moderada y se debe tener precaución con el tratamiento con Pirfenidona en este grupo poblacional. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de signos de toxicidad especialmente si están tomando concomitantemente un inhibidor CYP1A2 conocido. La Pirfenidona no ha sido estudiada en pacientes con falla hepática severa o en enfermedades hepáticas en fase terminal, y no debe ser usada en pacientes con estas condiciones. Se recomienda monitorear el funcionamiento hepático durante el tratamiento y puede haber necesidad de ajuste de dosis en caso de elevaciones y Recomendaciones para el Ajuste de dosis.

Falla renal:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con falla renal ligera o moderada. La terapia con Pirfenidona no debe ser usada en pacientes con falla renal severa ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) o en etapas terminales de enfermedades renales que requieran de diálisis.

Población pediátrica:

No hay uso relevante de Pirfenidona en la población pediátrica en el tratamiento de IPF.

Ancianos:

No se requiere de ajuste de dosis en personas mayores de 65 años

Vía de Administración: oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión abril de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación del producto hasta tanto no se defina la protección para el principio activo Pirfenidona, el cual se recomendado nueva entidad química mediante Acta No. 17 de 2014, numeral 3.1.1.2.

3.1.1.5. ENTRESTO®

Expediente : 20088574
Radicado : 2015009496/2015089413
Fecha : 13/07/2015
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg, 100 mg y 200 mg de sacubitrilo valsartán sódico hidratado

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Entresto® está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (de clase II-IV de la NYHA) en pacientes con disfunción sistólica.

Entresto® ha demostrado reducir las tasas de muerte por causas cardiovasculares y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el enalapril.

Entresto® también ha demostrado reducir la tasa de mortalidad por todas las causas en comparación con el enalapril.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.

Coadministración con un IECA. No debe administrarse Entresto® hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA.

Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA.

Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Embarazo

Precauciones y Advertencias:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

No debe administrarse Entresto® junto con un IECA porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con Entresto® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con Entresto®, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de Entresto®.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministre Entresto® con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

No debe coadministrarse Entresto® con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Hipotensión arterial:

Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con Entresto® en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de

que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de Entresto® o se suspenderá transitoriamente su administración. No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con diuréticos, una dieta hiposódica, una diarrea vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con Entresto® deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

Disfunción renal:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de Entresto® puede asociarse con una disminución de la función renal.

En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con Entresto® (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%).

Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de Entresto® en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre Entresto® a pacientes con disfunción renal grave.

Hiperpotasemia:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de Entresto® puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia.

En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción del tratamiento en el 0,26% de los pacientes que recibían Entresto® y el 0,35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con Entresto®. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal grave, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio.

Angioedema:

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con Entresto®. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de Entresto® y se instaurarán el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar Entresto®. En casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 ml y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre Entresto®. No debe utilizarse Entresto® en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA.

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a padecer un angioedema.

Pacientes con estenosis de la arteria renal:

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Entresto® puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Se evaluó la seguridad de Entresto® en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en el estudio fundamental (pivotal) de fase III PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes que recibieron dos veces al día 200 mg de Entresto® (n=4203) o 10 mg de enalapril (n=4229).

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de Entresto® recibieron el tratamiento durante un máximo de 4,3 años, con una duración mediana de la exposición de 24 meses; en 3271 pacientes el tratamiento duró más de un año.

En el ensayo PARADIGM-HF, 450 (10,71%) de los pacientes tratados con Entresto® y 516 (12,20%) de los tratados con enalapril tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a un acontecimiento adverso (AA) durante el período de doble enmascaramiento. Los acontecimientos que con mayor frecuencia obligaron a ajustar la dosis o a interrumpir el tratamiento fueron la hipotensión arterial, la hiperpotasemia y la disfunción renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas (RA) era comparable con Entresto® y con enalapril. La distribución de las RA concuerda con la farmacología de Entresto® y las afecciones de fondo de los pacientes.

La frecuencia general de las reacciones adversas no guardaba relación con el sexo, la edad ni la raza.

Las reacciones adversas se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema, y dentro de cada clase se enumeran en orden de frecuencia decreciente según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

Ver Tabla 1 Reacciones adversas en el estudio PARADIGM-HF; población de análisis de la seguridad

Reacciones adversas	ENTRESTO® 200 mg dos veces al día (%)*	ENALAPRIL 10 mg dos veces al día (%)*	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hiperpotasemia	11,61	14,00	Muy frecuente
Hipopotasemia	3,31	2,53	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	6,33	4,87	Frecuente
Mareo postural	0,57	0,28	Infrecuente
Cefalea	2,45	2,51	Frecuente
Trastornos del oído y el laberinto			
Vértigo	1,45	1,40	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión arterial	17,61	11,97	Muy frecuente
Síncope	2,24	2,70	Frecuente
Hipotensión ortostática	1,52	0,80	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	8,78	12,60	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	4,62	4,47	Frecuente
Náuseas	2,09	2,36	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Angioedema	0,45	0,24	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disfunción renal	10,14	11,52	Muy frecuente
Insuficiencia renal (insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda)	4,76	5,30	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración			
Fatiga	2,97	3,05	Frecuente
Astenia	2,09	1,84	Frecuente

* Población de análisis de la seguridad

Interacciones:

Interacciones previstas que determinan una contraindicación:

IECA: Está contraindicado coadministrar Entresto® y un IECA porque la concomitancia de la inhibición de la neprilisina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con Entresto® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Y tampoco se debe empezar un tratamiento con un IECA hasta que hayan pasado 36 horas desde la última dosis de Entresto®.

Aliskireno: Está contraindicada la coadministración de Entresto® y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Reacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración:

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Se debe evitar la coadministración con aliskireno en pacientes con disfunción renal (FGe < 60 ml/min/1,73 m²).

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta:

Estatinas: Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, Entresto® puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas. La coadministración de Entresto® llega a duplicar la C_{máx} de la atorvastatina y sus metabolitos, y el AUC es hasta 1,3 veces mayor. Se debe, pues, proceder con cautela cuando se coadministren Entresto® y una estatina.

Sildenafil: En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con Entresto® en estado estacionario se asociaba con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con Entresto® solo. Por consiguiente, se debe proceder con precaución cuando se empieza a administrar sildenafil u otro inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) a pacientes en tratamiento con Entresto®.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta:

Potasio: La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio (ej.: triamtereno, amilorida), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal común (de mesa) que contengan potasio puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y de creatinina. Si se coadministra Entresto® con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Incluidos los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa 2 (COX-2): En los pacientes ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) y los pacientes cuya función renal esté afectada, la coadministración de Entresto® y un AINE puede elevar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello se recomienda vigilar dicha función cuando se inicie o modifique el tratamiento en pacientes que estén recibiendo al mismo tiempo Entresto® y un AINE.

Litio: No se ha investigado la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre Entresto® y el litio. Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y manifestaciones de toxicidad durante la

coadministración de litio y un IECA o un ARA. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente las concentraciones séricas de litio durante el tratamiento conjunto con este y Entresto®. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

Transportadores: El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (el LBQ657) y el valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; el valsartán es también sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de Entresto® y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) o MPR2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al LBQ657 o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

Interacciones no significativas:

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con la coadministración de Entresto® y furosemida, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una asociación de levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con el atenolol, la indometacina, la glibenclamida ni la cimetidina.

Interacciones con el CYP450: Los estudios de metabolismo in vitro indican que el riesgo de interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 es bajo porque las isoformas de este citocromo desempeñan un papel limitado en el metabolismo de Entresto®. Entresto® no induce ni inhibe las isoformas de CYP450.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis prevista de Entresto® es de 200 mg dos veces al día.

La dosis inicial recomendada de Entresto® es de 100 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes que no estén tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ni un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos.

Se duplicará la dosis de Entresto® cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, según la tolerabilidad del paciente.

La coadministración con un IECA puede entrañar riesgo de angioedema, por lo que no se debe empezar a utilizar Entresto® hasta 36 horas después de haber interrumpido el tratamiento con el IECA.

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se debe estudiar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedición o de reducir transitoriamente la dosis de Entresto®.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve ($\text{FGe} = 60\text{-}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($\text{FGe} = 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Se dispone de escasa información en pacientes con disfunción renal grave ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), por lo que se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto® en esta población.

Disfunción hepática:

No es preciso ajustar la dosis de Entresto® cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B de la clasificación de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh), por lo que no se recomienda utilizar Entresto® en esta población.

Pacientes pediátricos:

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Entresto® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración:

Para administración oral. Entresto® puede administrarse con o sin alimentos.

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. 2015006598 generado por

concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.1.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Inserto fecha 4 de diciembre de 2014
- Declaración sucinta versión 1.0 de 4 de diciembre de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2015, numeral 3.1.1.1., 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 comprimido recubierto con película contiene 50 mg, 100 mg y 200 mg de sacubitrilo valsartán sódico hidratado

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Entresto esta indicado para el tratamiento de la falla cardiaca (clase funcional NYHA II - IV) en pacientes con disfunción sistólica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.

Coadministración con un IECA. No debe administrarse Entresto® hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA.

Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA.

Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Embarazo

Precauciones y Advertencias:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

No debe administrarse Entresto® junto con un IECA porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con Entresto® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con Entresto®, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de Entresto®.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministre Entresto® con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

No debe coadministrarse Entresto® con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Hipotensión arterial:

Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con Entresto® en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de Entresto® o se suspenderá transitoriamente su administración. No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con diuréticos, una dieta hiposódica, una diarrea vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con Entresto® deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

Disfunción renal:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de Entresto® puede asociarse con una disminución de la función renal.

En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con Entresto® (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%).

Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de Entresto® en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre Entresto® a pacientes con disfunción renal grave.

Hiperpotasemia:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de Entresto® puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia.

En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción del tratamiento en el 0,26% de los pacientes que recibían Entresto® y el 0,35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con Entresto®. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la medicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal grave, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio.

Angioedema:

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con Entresto®. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de Entresto® y se instaurarán el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar Entresto®. En casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 ml y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre Entresto®. No debe utilizarse Entresto® en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA.

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a padecer un angioedema.

Pacientes con estenosis de la arteria renal:

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Entresto® puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Se evaluó la seguridad de Entresto® en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en el estudio fundamental (pivotal) de fase III PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes que recibieron dos veces al día 200 mg de Entresto® (n=4203) o 10 mg de enalapril (n=4229).

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de Entresto® recibieron el tratamiento durante un máximo de 4,3 años, con una duración mediana de la exposición de 24 meses; en 3271 pacientes el tratamiento duró más de un año. En el ensayo PARADIGM-HF, 450 (10,71%) de los pacientes tratados con Entresto® y 516 (12,20%) de los tratados con enalapril tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a un acontecimiento adverso (AA) durante el período de doble enmascaramiento. Los acontecimientos que con mayor frecuencia obligaron a ajustar la dosis o a interrumpir el tratamiento fueron la hipotensión arterial, la hiperpotasemia y la disfunción renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas (RA) era comparable con Entresto® y con enalapril. La distribución de las RA concuerda con la farmacología de Entresto® y las afecciones de fondo de los pacientes.

La frecuencia general de las reacciones adversas no guardaba relación con el sexo, la edad ni la raza.

Las reacciones adversas se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema, y dentro de cada clase se enumeran en orden de frecuencia decreciente según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

Ver Tabla 1 Reacciones adversas en el estudio PARADIGM-HF; población de análisis de la seguridad

Reacciones adversas	ENTRESTO® 200 mg dos veces al día (%)*	ENALAPRIL 10 mg dos veces al día (%)*	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hiperpotasemia	11,61	14,00	Muy frecuente
Hipopotasemia	3,31	2,53	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo	6,33	4,87	Frecuente
Mareo postural	0,57	0,28	Infrecuente
Cefalea	2,45	2,51	Frecuente
Trastornos del oído y el laberinto			
Vértigo	1,45	1,40	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión arterial	17,61	11,97	Muy frecuente
Síncope	2,24	2,70	Frecuente
Hipotensión ortostática	1,52	0,80	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	8,78	12,60	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	4,62	4,47	Frecuente
Náuseas	2,09	2,36	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Angioedema	0,45	0,24	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disfunción renal	10,14	11,52	Muy frecuente
Insuficiencia renal (insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda)	4,76	5,30	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración			
Fatiga	2,97	3,05	Frecuente
Astenia	2,09	1,84	Frecuente

* Población de análisis de la seguridad

Interacciones:

Interacciones previstas que determinan una contraindicación:

IECA: Está contraindicado coadministrar Entresto® y un IECA porque la concomitancia de la inhibición de la neprilisina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con Entresto® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Y tampoco se debe empezar un tratamiento con un IECA hasta que hayan pasado 36 horas desde la última dosis de Entresto®.

Aliskireno: Está contraindicada la coadministración de Entresto® y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Reacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración:

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Se debe evitar la coadministración con aliskireno en pacientes con disfunción renal ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta:

Estatinas: Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, Entresto® puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas. La coadministración de Entresto® llega a duplicar la $C_{\text{máx}}$ de la atorvastatina y sus metabolitos, y el AUC es hasta 1,3 veces mayor. Se debe, pues, proceder con cautela cuando se coadministren Entresto® y una estatina.

Sildenafil: En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con Entresto® en estado estacionario se asociaba con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con Entresto® solo. Por consiguiente, se debe proceder con precaución cuando se empiece a administrar sildenafil u otro inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) a pacientes en tratamiento con Entresto®.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta:

Potasio: La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio (ej.: triamtereno, amilorida), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal común (de mesa) que contengan potasio puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y de creatinina. Si se coadministra Entresto® con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

Incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2): En los pacientes ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) y los pacientes cuya función renal esté afectada, la coadministración de Entresto® y un AINE puede elevar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello se recomienda vigilar dicha función cuando se inicie o modifique el tratamiento en pacientes que estén recibiendo al mismo tiempo Entresto® y un AINE.

Litio: No se ha investigado la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre Entresto® y el litio. Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y manifestaciones de toxicidad durante la coadministración de litio y un IECA o un ARA. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente las concentraciones séricas de litio durante el tratamiento conjunto con este y Entresto®. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

Transportadores: El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (el LBQ657) y el valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; el valsartán es también sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de Entresto® y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) o MRP2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al LBQ657 o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

Interacciones no significativas:

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con la coadministración de Entresto® y furosemida, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una asociación de levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con el atenolol, la indometacina, la glibenclamida ni la cimetidina.

Interacciones con el CYP450: Los estudios de metabolismo in vitro indican que el riesgo de interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 es bajo porque las isoformas de este citocromo desempeñan un papel limitado en el metabolismo de Entresto®. Entresto® no induce ni inhibe las isoformas de CYP450.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis prevista de Entresto® es de 200 mg dos veces al día.

La dosis inicial recomendada de Entresto® es de 100 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes que no estén tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ni un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos.

Se duplicará la dosis de Entresto® cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, según la tolerabilidad del paciente.

La coadministración con un IECA puede entrañar riesgo de angioedema, por lo que no se debe empezar a utilizar Entresto® hasta 36 horas después de haber interrumpido el tratamiento con el IECA.

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se debe estudiar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedicación o de reducir transitoriamente la dosis de Entresto®.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve ($\text{FGe} = 60\text{--}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($\text{FGe} = 30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Se dispone de escasa información en pacientes con disfunción renal grave ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), por lo que se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto® en esta población.

Disfunción hepática:

No es preciso ajustar la dosis de Entresto® cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B de la clasificación de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh), por lo que no se recomienda utilizar Entresto® en esta población.

Pacientes pediátricos:

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Entresto® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración:

Para administración oral. Entresto® puede administrarse con o sin alimentos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N10

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

Asimismo, la Sala no recomienda declarar el principio activo sacubitrilo valsartán como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 dado que es una asociación molecular para la cual no es posible examinar de manera independiente el rol del Sacubitrilo.

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.

3.1.1.6. LYNPARZA® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20095606
Radicado : 2015090960
Fecha : 16/07/2015
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc

Composición: Cada cápsula contiene olaparib 50 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al olaparib o a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad hematológica:

Las pacientes con toxicidad hematológica no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado y presenten los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos dentro del rango normal o CTCAE grado 1).

Se recomienda realizar pruebas iniciales, seguidas por monitoreo mensual, de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente en lo sucesivo para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar las pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda biopsia de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda:

Se ha reportado Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda en un número reducido de pacientes y algunos casos han sido fatales. En caso de confirmarse síndrome mielodisplásico y/o /leucemia mieloide aguda durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda que la paciente sea tratada apropiadamente. Si se recomienda tratamiento adicional para el cáncer, se debe suspender Lynparza.

Neumonitis:

Se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes que estaban recibiendo olaparib y algunos reportes han sido fatales. Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos, tales como disnea, tos y fiebre, u ocurre una anomalía radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e investigar la causa lo más pronto posible. Si se confirma neumonitis, se debe suspender el tratamiento con Lynparza y tratar apropiadamente a la paciente.

Toxicidad embriofetal:

Lynparza podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

Lynparza no se debe tomar durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza, y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna:

Se debe recomendar a las madres que estén lactando no hacerlo durante el tratamiento con olaparib y por un mes después de recibir la última dosis de olaparib.

Interacciones con otros productos medicinales:

Se debe evitar la coadministración de olaparib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A.

Reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas medicamentosas:

La monoterapia con olaparib se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos por lo general de severidad leve o moderada (CTCAE 1 o 2) y generalmente no requieren suspender el tratamiento.

Reacciones adversas medicamentosas durante estudios clínicos:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que están recibiendo monoterapia con Lynparza®. En la Tabla 1 se presenta su frecuencia, Reacciones Adversas Medicamentosas usando la clasificación de frecuencia CIOMS III y luego se enumeran según MedDRA SOC y en el nivel de término preferido. Las frecuencias de ocurrencia de efectos indeseables se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10,000$) incluyendo reportes aislados. Esta sección incluye solo datos derivados de estudios completados con monoterapia en los cuales se conoce la exposición del paciente.

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas durante los ensayos clínicos

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
Trastornos de metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Infrecuente
	Disgeusia	Muy frecuente	N/A
	Mareo	Muy frecuente	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
	Vómito	Muy frecuente	Frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente	No reportado
	Estomatitis	Frecuente	Infrecuente
	Dolor abdominal alto	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuente	Frecuente

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
Investigaciones	Anemia (disminución de la hemoglobina) ^{a, b}	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia (disminución del recuento absoluto de neutrófilos) ^{a, b}	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia (disminución de las plaquetas) ^{a, b}	Frecuente	Frecuente
	Linfopenia (disminución de los linfocitos) ^{a, b}	Muy frecuente	Muy frecuente
	Elevación del volumen corpuscular medio ^{a, c}	Muy frecuente	N/A
	Aumento de la creatinina ^{a, d}	Muy frecuente	Infrecuente

N/A

No aplica

^a

Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

^b

Las reducciones fueron CTCAE grado 2 o mayor para la hemoglobina, recuento absoluto de neutrófilos, plaquetas y linfocitos.

^c

Elevación del volumen corpuscular medio desde el nivel inicial a niveles superiores al ULN (límite superior normal). Los niveles parecieron retornar a lo normal después de suspender el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

^d

Datos de un estudio doble-ciego, placebo-controlado mostraron aumento promedio hasta de 23% desde el nivel basal remanente consistente con el transcurso del tiempo y retorno a nivel basal después de suspender el tratamiento, sin aparentes secuelas clínicas. El 90% de los pacientes tuvo valores de creatinina de CTCAE grado 0 inicialmente y el 10% tuvo CTCAE grado 1 en el nivel inicial.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer, incluyendo agentes lesivos para el DNA, indican una potencialización y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia no es apropiada para combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer.

Olaparib produjo poca/ninguna inhibición directa *in vitro* del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Se observó inhibición escasa del CYP3A4 al examinar olaparib a concentraciones hasta de 100 uM y mayor inhibición al evaluarse a 500 uM. Estos hallazgos sugieren que olaparib tiene el potencial de causar interacciones clínicamente relevantes con otros sustratos del CYP3A4 en el hígado o tracto gastrointestinal. Olaparib no fue un inhibidor dependiente del tiempo del CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 o 2E1. Mostró inhibición dependiente del tiempo del CYP3A pero hasta un grado con poca probabilidad de traducirse en efectos clínicamente significativos. Se ha demostrado la inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4 *in vitro* con CYP3A4 con una mayor probabilidad de ser inducido en una magnitud clínicamente relevante.

CYP3A4/5 son isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. Estudios clínicos [llevados a cabo con una formulación en

tableta] para evaluar el impacto de inhibidores e inductores conocidos del CYP3A han mostrado que la coadministración de un inhibidor CYP3A potente incrementó 1.42 veces la $C_{máx}$ de olaparib (IC 90%: 1.33-1.52) y aumentó 2.70 veces el AUC promedio (IC 90%: 2.44-2.97) y que la coadministración de un inductor CYP potente redujo un 71% la $C_{máx}$ (Índice de tratamiento: 0.29; IC 90%: 0.24-0.33) y un 87% el AUC (Índice de tratamiento: 0.13; IC 90%: 0.11-0.16). por consiguiente, se recomienda no coadministrar inhibidores/inductores potentes conocidos de estas isoenzimas con olaparib.

Olaparib es un sustrato para MDR1, pero no para BCRP o MRP2. Estudios *in vitro* sugieren que es un inhibidor de MDR1, es un inhibidor débil de BCRP, pero no un inhibidor de MRP2. Es posible que olaparib pueda causar interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con sustratos de MDR1.

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Actualmente se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Olaparib tiene probabilidad de inhibir OATP1B3 u OAT1.

Se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre olaparib. La coadministración con alimentos retardó la velocidad de absorción ($T_{máx}$ se retardó unas 2 horas) e incrementó la magnitud de absorción de olaparib (el AUC aumentó aproximadamente 20%).

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Las pacientes deben tener confirmación de una mutación genética BRCA significan “(BRCA Cancer gene) gen del cáncer de mama (línea germinal o tumor) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estatus de mutación BRCA se debe determinar por medio de un laboratorio experimentado utilizando un método validado.

Dosificación en adultos:

La dosis recomendada de Lynparza es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) tomados dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Lynparza se debe tomar con el estómago vacío (por lo menos una hora después de haber comido). Una vez se haya tomado Lynparza, es necesario abstenerse de comer durante 2 horas.

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta que la enfermedad subyacente progrese.

Omisión de dosis:

Si una paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Ajustes de la dosis:

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Se recomienda reducir la dosis a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere una reducción adicional final, entonces se podría considerar la posibilidad de reducir a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

Poblaciones especiales de pacientes:

Niños o adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas, dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste al iniciar la dosis en pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad o mayores son limitados.

Daño renal: No se ha estudiado el efecto del daño renal en la exposición a Lynparza. Lynparza se puede administrar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >50 ml/min). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 ml/min) o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) puesto que los datos en dichas pacientes son limitados y no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto del daño hepático en la exposición a Lynparza. Por lo tanto, no se recomienda usar Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor de 1.5 veces el límite superior normal), ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta bajo 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 farmacológica

- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Fuente: Doc ID-002950222. Versión 1.0. Basado en: CPIL 9 Diciembre 2014.
- Información para prescribir Clave 1-2015. Fecha de preparación de la versión: Julio/2015

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

3.1.1.7. REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 2014169260/2015091155
Fecha : 16/07/2015
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Presentaciones comerciales:

Caja de cartón con 1 Jeringa prellenada con 140 mg de Evolocumab en 1.0 mL de solución inyectable.

Caja de cartón con 1,2, o 3 auto inyectores prellenados con 140 mg de Evolocumab en 1.0 mL de solución inyectable.

Indicaciones:

Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta:

Repatha está indicado en adultos con hiperlipidemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como un adyuvante de la dieta para reducir los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), colesterol total (CT), apolipoproteína B (ApoB), colesterol ligado a lipoproteínas No HDL (colesterol no HDL), CT/colesterol HDL, ApoB/apolipoproteína A1 (ApoA1), colesterol ligado a lipoproteínas

de muy baja densidad (colesterol VLDL), triglicéridos (TG) y lipoproteína(a) (Lp[a]), y para incrementar los niveles de colesterol HDL y ApoA1:

- En combinación con una estatina o con estatina y otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, con ezetimiba), o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes con intolerancia a las estatinas, o
- Solo o en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos en pacientes en quienes las estatinas no son un tratamiento clínicamente apropiado.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

Repatha está indicado en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) para reducir los niveles de colesterol LDL, CT, ApoB y colesterol no-HDL, en combinación con otros tratamientos para reducir los lípidos (por ejemplo, estatinas, aféresis de LDL).

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y Advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar Repatha

Si utiliza Repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Reacciones adversas:

Nauseas, reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, hematomas), gripa, nasofaringitis, infecciones de las vías aéreas altas, artralgia, dolor de espalda, erupción cutánea, urticaria.

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

Dosificación y Grupo Etario:

Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta:

La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes, para pacientes ≥ 18 años.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

La dosis recomendada de Repatha es de 420 mg, una vez al mes o cada dos semanas, para pacientes ≥ 12 años.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015005751 generado por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.8., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración
- Solicitud de Clasificación como Nueva Entidad Química y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085/2002
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación de inserto para paciente Versión 1.0 de 30 de julio de 2014
- Aprobación Información para Prescribir Versión 1.0 de 30 de julio de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto los estudios clínicos solicitados aún se encuentran en curso y conviene esperar a etapas avanzadas de los estudios para tener más elementos de juicio sobre la eficacia y seguridad, entendiendo que se trata de un tratamiento crónico.

3.1.1.8. KEYTRUDA® 50 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 2014152170
Fecha : 31/07/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
Fabricante : Schering-Plough (Brinny) Co.

Composición: Cada vial contiene pembrolizumab 50 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para Infusión

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

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

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas:

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

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

Neumonitis inmuno-mediada:

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

Colitis inmuno-mediada:

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

Hepatitis inmuno-mediada:

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

Trastornos tiroideos inmuno-mediados:

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

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos:

La seguridad y eficacia de Keytruda® se investigó en un estudio abierto, no controlado (tres cohortes definidos de P001) para el tratamiento del melanoma no-resecable o metastásico. La seguridad se describe para una población agrupada de 411 pacientes (estudiados a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas) que fueron tratados previamente con ipilimumab (n=221) o sin experiencia al tratamiento con ipilimumab (n=190). La duración promedio del tratamiento fue de 239 días (rango 1-750 días) incluyendo 115 pacientes tratados durante más de un año.

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

Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda® en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de un paciente (de 162) fueron: hipofisitis

(n=2) y colitis (n=2). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más comunes (reportadas en >10% de pacientes) incluyeron artralgia, diarrea, fatiga, náuseas, prurito y erupción cutánea.

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

Todas las dosis estudiadas:

En los 411 pacientes estudiados a través de las tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas), el perfil de seguridad agrupado fue generalmente similar al observado para el subconjunto de pacientes que recibieron la dosis recomendada de 2 mg/kg cada 3 semanas. En esta población de dosis agrupada, Keytruda® se discontinuó por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 4% de los pacientes y los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta los 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 9% de los pacientes. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de 1 paciente fueron: hipertiroidismo (n=2), hipofisitis (n=2), colitis (incluyendo colitis microscópica) (n=5), náuseas (n=2), vómito (n=2), pirexia (n=4), deshidratación (n=2), estado confusional (n=2), insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) (n=4), disnea (n=2) y neumonitis (n=3).

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

Reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas seleccionadas:

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

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

Interacciones:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

General:

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

Modificaciones de la dosis:

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

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

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

Descontinuar Keytruda® de forma permanente:

- Si la dosis de corticosteroides no se puede reducir a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día
- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas después de la última dosis de Keytruda®.
- Si ocurre otro episodio de alguna toxicidad severa
- Debido a reacciones adversas, incluyendo:

- Toxicidad que amenaza la vida (Grado 4)
- Neumonitis potencialmente inmunomediada - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)
- Hepatitis potencialmente inmunomediada asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el ULN o bilirrubina total >3 veces el ULN
- Para pacientes con metástasis hepática que comienzan tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta $\geq 50\%$ con relación al valor basal y dura ≥ 1 semana
- Reacciones relacionadas con la infusión - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

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

- Administrar la solución de infusión por vía intravenosa durante 30 minutos utilizando un filtro en línea o de adición estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas de 0,2 a 5 μm .
- No coadministrar con otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial debido a que el producto no contiene preservante.

Pacientes pediátricos:

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

Pacientes geriátricos:

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

Deterioro renal:

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

Deterioro hepático:

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

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión 062014
- Información para prescribir versión 062014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta los resultados de baja relevancia clínica en cuanto a la supervivencia libre de progresión y la falta de datos de supervivencia global lo que genera dudas sobre el balance riesgo-beneficio, y que los estudios fase III aún se encuentran en curso lo cual no permite sacar conclusiones definitivas al respecto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia por cuanto considera que deben esperarse dichos resultados para su evaluación.

3.1.1.7. SOVALDI®

Expediente : 20092040
 Radicado : 2015049184
 Fecha : 2015/04/22
 Interesado : Gador S.A.S.
 Fabricante : Patheon INC

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Sovaldi® es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

- Se ha establecido la eficacia de Sovaldi® en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de Milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1

Deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con Sovaldi®:

- No se recomienda la monoterapia con Sovaldi® para el tratamiento de la HCC.
- El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes
- La respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus.

Contraindicaciones:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.
- El tratamiento combinado de Sovaldi® con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas, además de hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con la ribavirina.

Precauciones y Advertencias:

1. Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el HCV. Durante la experiencia de su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (HARVONI [ledipasvir/sofosbuvir]). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el HCV, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el HCV. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará Sovaldi® y otro antiviral de acción directa:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con Sovaldi® en combinación con un antiviral de acción directa también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

2. Embarazo: Uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos.

Se debe tener extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento.

Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante al menos 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. Deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo.

3. Uso con inductores potentes de la gp-P. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de Sovaldi®. No deben utilizarse rifampicina ni hierba de san Juan junto con Sovaldi®.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas observadas en la experiencia en ensayos clínicos:

Sovaldi® debe administrarse con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observadas en la práctica.

La evaluación de la seguridad de Sovaldi® se basa en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron 650 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina (RBV) durante 12 semanas, 98 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 16 semanas, 250 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 327 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + peginterferón (Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas, 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 12 semanas, <1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %): para la politerapia con Sovaldi® + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %) para la politerapia con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (<1 %): Las siguientes reacciones farmacológicas adversas se produjeron en <1 % de los sujetos que recibieron Sovaldi® bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido, debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Elevaciones de bilirrubina. No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas,

respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa. La creatina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en <1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas. Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en <1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Interacciones:

1. Posibilidad de interacciones medicamentosas. Después de la administración oral de Sovaldi®, el sofosbuvir se convierte rápidamente en el metabolito predominante en circulación GS-331007, que representa más del 90% de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco, mientras que el sofosbuvir precursor representa aproximadamente el 4% del material relacionado con el fármaco. En los estudios de farmacología clínica, se monitorearon tanto el sofosbuvir como el GS-331007 a los fines de los análisis farmacocinéticos.

El sofosbuvir es un sustrato del transportador farmacológico gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), mientras que el GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de Sovaldi®; por ello, estos fármacos no deben utilizarse con Sovaldi®.

La coadministración de Sovaldi® con fármacos que inhiben la gp-P y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de sofosbuvir sin que se incremente la concentración plasmática de GS-331007; por consiguiente, Sovaldi® puede coadministrarse con inhibidores de la gp-P y/o la BCRP. El sofosbuvir y el GS-331007 no son inhibidores de la gp-P y la BCRP, por lo que no se prevé que aumenten las exposiciones de fármacos que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular del sofosbuvir está mediada por hidrolasas de baja afinidad y alta capacidad en general y por vías de fosforilación de nucleótidos con pocas probabilidades de verse afectadas por fármacos concomitantes.

2. Interacciones medicamentosas posiblemente significativas. En la Tabla 1, se resume la información sobre las interacciones medicamentosas de Sovaldi® con posibles fármacos concomitantes. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en las posibles interacciones medicamentosas que pueden tener lugar con Sovaldi®. La tabla no es una lista exclusiva.

Tabla 1 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista^a

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco.

Anticonvulsivantes: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración. Sovaldi® no debe administrarse con rifampicina, un inductor potente de la gp-P intestinal.
Suplementos herbarios: Hierba de san Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Sovaldi® no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp-P intestinal
Inhibidores de la proteasa del HIV: tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ = disminución

3. Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Sovaldi®

No se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato, cuando se utilizan concomitantemente con Sovaldi®.

Dosificación y Grupo Etario:

1. Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada de Sovaldi® consiste en una tableta de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos.

Sovaldi® debe emplearse en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de la HCC en adultos. En la Tabla 2, se indica el régimen recomendado y la duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi®.

Tabla 2. Regímenes recomendados y duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi® en pacientes mono infectados por el HCV y en pacientes coinfectados por el HCV/HIV-1

	Tratamiento	Duración
Pacientes con HCC de genotipo 1 o 4	Sovaldi® + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	Sovaldi® + ribavirina ^b	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 3	Sovaldi® + ribavirina ^b	24 semanas

- Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con HCC de genotipo 1 o 4.
- La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

El tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes con HCC infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferones. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado. Se recomienda el tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el HCV posterior al trasplante.

2. Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi®.

Genotipos 1 y 4: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Genotipos 2 y 3: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con la ribavirina, se debe modificar o suspender la dosis de ribavirina, según corresponda, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su

intensidad. La Tabla 3 proporciona las pautas para modificar y suspender la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiológico del paciente.

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis de ribavirina coadministrada con Sovaldi®.

Valores de laboratorio	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día ^a si:	Suspender la ribavirina si: ^b
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución ≥ 2 g/dl en la hemoglobina durante cualquier período de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas

- La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas.
- Una vez que se haya interrumpido la administración de la ribavirina debido a una anomalía de laboratorio o una manifestación clínica, se puede intentar reiniciar el uso de la ribavirina en dosis de 600 mg por día y luego incrementar la dosis a 800 mg por día. Sin embargo, no se recomienda aumentar la dosis de ribavirina hasta la dosis asignada originalmente (de 1000 mg a 1200 mg por día).

3. Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con Sovaldi®, también debe suspenderse el uso de Sovaldi®.

4. Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto 204671-GS-002A Marzo 2015

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para ser evaluado junto con los radicados 2015069473 del 02/06/2015, 2015112769 del 28/08/2015

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. SAXENDA® 6 mg/mL

Expediente : 20094683
 Radicado : 2015080780
 Fecha : 25/06/2015
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
 Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 6.0 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones de uso:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina.

Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución. No se cuenta con experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV NYHA, y, por lo tanto, Saxenda® no se recomienda en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de la alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso.
- con insuficiencia renal severa.
- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis:

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con liraglutida. Se debe informar a los pacientes las características de los síntomas de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Colelitiasis y colecistitis:

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes en placebo. El hecho la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis explica parcialmente la tasa superior con Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de colelitiasis y colecistitis.

Enfermedad tiroidea:

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad tiroidea.

Ritmo cardíaco:

Se observó un aumento en el ritmo cardíaco en los estudios clínicos. La significancia clínica del aumento en el ritmo cardíaco con Saxenda® es incierta, especialmente en los pacientes con enfermedad cardíaca y cerebrovascular, como resultado de la limitada experiencia clínica en estos pacientes. Se debe monitorear el ritmo cardíaco a intervalos regulares consistente con las prácticas clínicas habituales. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de aumento en el ritmo cardíaco (palpitaciones o sensación de latidos acelerados cuando se está en reposo). En los pacientes que experimentan un aumento sostenido clínicamente relevante en el ritmo cardíaco en reposo, se debe suspender el tratamiento con Saxenda®.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2:

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®.

Descripción de las reacciones adversas esperadas:

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2:

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Reacciones gastrointestinales adversas:

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderadas, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 mL/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección:

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desapareció durante el tratamiento continuo.

Taquicardia:

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Interacciones:

Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa:

Liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones medicamentosas farmacocinéticas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y unión a la proteína plasmática.

Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa:

El leve retraso en el vaciado gástrico con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no mostraron ninguna demora en la absorción clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con liraglutida 1.8 mg. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para liraglutida 1.8 mg y 3 mg, (paracetamol ABC_{0-300 min}). Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de los productos medicinales orales concomitantes.

Warfarina y otros derivados de la cumarina:

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas de baja solubilidad o índice terapéutico estrecho tal como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Saxenda® en pacientes en warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén):

Liraglutida no cambió la exposición general de paracetamol después de una dosis individual de 1000 mg. Paracetamol C_{máx} disminuyó un 31% y t_{máx} promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina:

Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. C_{máx}.

de atorvastatina disminuyó un 38% y el $t_{\max}$. Promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina:

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. $C_{\max}$ de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el $t_{\max}$. No cambió. No se requieren ajustes a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina:

La administración de una dosis individual de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; $C_{\max}$ disminuyó un 31%. El $t_{\max}$ promedio de digoxina disminuyó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril:

La administración de una dosis individual de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%; $C_{\max}$ disminuyó un 27%. El $t_{\max}$ promedio de lisinopril se retrasó as de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere ajuste de la dosis de lisinopril.

Dosificación y grupo etario:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia

Poblaciones especiales:

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad):

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Población pediátrica:

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado 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 indicación, ya que el principio activo ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas pero la aplicación corresponde a una nueva indicación.

-Inserto: 8-9556-90-001-1 basado en STF Q1 2015

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

3.1.2.2. NUVANIV CAPSULAS

Expediente : 20095668
Radicado : 2015091897
Fecha : 17/07/2015
Interesado : GlaxoSmithkline S.A.
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula contiene dutasteride 0.5 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Nuvaniv está indicado para el tratamiento de la pérdida de cabello con patrón masculino (alopecia androgénica)

Contraindicaciones:

Nuvaniv está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dutasteride, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación

Nuvaniv está contraindicado para ser utilizado en mujeres y niños

Precauciones y Advertencias:

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres y los niños deben evitar el contacto con cápsulas que estén filtrando. Si entran en contacto con cápsulas que estén filtrando, el área de contacto debe lavarse de inmediato con agua y jabón.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride. Debido a que dutasteride se metaboliza ampliamente y tiene una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución al administrar dutasteride en pacientes con enfermedad hepática.

Nuvaniv ha sido estudiado en estudios clínicos para el tratamiento de la alopecia androgénica en sujetos de 18-50 años de edad. No están disponibles los datos de eficacia en sujetos mayores de 50 años de edad.

Tratamiento combinado con Tamsulosina e insuficiencia cardiaca:

En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardiaca (término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva), fue mayor en sujetos que estaban tomando la combinación de dutasteride y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, en comparación con sujetos que no estaban tomando la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja ($\leq 1\%$) y variable entre los estudios. No se observó un desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares en general en ningún estudio. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride (solo o combinado con un bloqueador alfa) y la insuficiencia cardiaca.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA) y la detección del cáncer de próstata:

La concentración de antígeno prostático específico (PSA) en suero, es un componente importante del proceso de escrutinio para detectar el cáncer de próstata.

Nuvaniv ocasiona una disminución de la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente 50% después de seis meses de tratamiento.

A los pacientes que reciben Nuvaniv y que son elegibles para escrutinio de cáncer de próstata, se les debe establecer un PSA nuevo basal después de 6 meses de tratamiento con Nuvaniv. Se recomienda monitorear los niveles de PSA regularmente a partir de entonces. Cualquier aumento confirmado desde el nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con Nuvaniv, puede indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente cáncer de alto grado) o incumplimiento del tratamiento con Nuvaniv, y debe evaluarse cuidadosamente, incluso si dichos valores aún están dentro del rango normal para hombres que no están tomando un inhibidor de la 5α -reductasa. Para interpretar un valor de PSA en un paciente que está tomando Nuvaniv, deben buscarse los niveles previos de PSA para comparación.

El tratamiento con dutasteride no interfiere con el uso del PSA como herramienta de apoyo para diagnosticar cáncer de próstata después de que se ha establecido una nueva basal.

Los niveles totales de PSA en suero retornan a la basal en el lapso de 6 meses después de suspender el tratamiento.

El cociente de PSA libre a total se mantiene constante incluso bajo la influencia de dutasteride. Si los clínicos eligen utilizar PSA sin porcentaje como auxiliar para detectar cáncer de próstata en hombres que están en tratamiento con Nuvaniv, no es necesario ajustarlo para el valor.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado:

En un estudio de 4 años con más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y nivel basal de PSA de entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (estudio REDUCE), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata Gleason 8 a 10 en el grupo de dutasteride (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó un aumento de la incidencia de cánceres de próstata Gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Nuvaniv y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce el significado clínico del desequilibrio numérico. Los hombres que toman Nuvaniv deben ser evaluados de forma regular en cuanto al riesgo de cáncer de próstata, incluyendo la prueba de PSA.

Cáncer de mama en hombres:

Se ha reportado cáncer de mama en hombres que toman Nuvaniv en los estudios clínicos y durante el periodo post comercialización. Los médicos que prescriben deben instruir a sus pacientes que reporten de inmediato cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos o descarga por el pezón. No está claro si existe una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de Nuvaniv.

Reacciones adversas:

Datos de los estudios clínicos:

Abajo se presentan los datos de los estudios clínicos de *Nuvaniv* en pacientes con Alopecia e Hiperplasia prostática benigna.

Datos de pacientes con Alopecia:

Nuvaniv ha sido estudiado para el tratamiento de la alopecia androgénica en tres estudios clínicos de seis meses: Estudio ALO106377 (estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de dutasteride 0.5 mg una vez al día), Estudio ARIA2004 (estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de rango de dosis de dutasteride y finasteride), y Estudio ARI114263 (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de dutasteride 0.5 mg, 0.1 mg, 0.02 mg, finasteride 1 mg, o placebo).

En los estudios de alopecia ALO106377, ARIA2004, y ARI114263, se han reportado los siguientes eventos adversos considerados por el investigador como relacionados con el fármaco ($\geq 2\%$) con más frecuencia con el tratamiento con *Nuvaniv* en comparación con placebo:

Número de sujetos con eventos adversos relacionados con el fármaco ($\geq 2\%$) que ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos de <i>NUVANIV</i> en comparación con placebo.				
Estudio	AE relacionado con el fármaco	Placebo	Dut 0.1mg	Dut 0.5mg
ARIA2004		N=64	N=72	N=68
	Trastornos de eyaculación	0	3 (4%)	1 (1%)
	Cefaleas	2 (3%)	6 (8%)	4 (6%)
	Malestar y dolor gastrointestinal	0	1 (1%)	2 (3%)
ARI114263		N=181	N=188	N=184
	Disfunción eréctil	6 (3%)	6 (3%)	10 (5%)
	Disminución de libido	2 (1%)	9 (5%)	4 (2%)
	Dolor abdominal	2 (1%)	4 (2%)	0
	Trastorno de eyaculación	1(<1%)	3(2%)	2(1%)
ALO106377		N=75	-	N=73
	Disfunción sexual	2 (3%)	-	3 (4%)

Datos de pacientes con Hiperplasia prostática benigna (BPH)

Se han reportado los siguientes eventos adversos considerados por el investigador como relacionados con el fármaco (con una incidencia mayor o igual a 1%) con mayor

frecuencia en tres estudios controlados con placebo de fase III con el tratamiento con NUVANIV en comparación con placebo:

Evento adverso	Incidencia durante el año 1 de tratamiento		Incidencia durante el año 2 de tratamiento	
	Placebo (n= 2158)	NUVANIV (n= 2167)	Placebo (n= 1736)	NUVANIV (n= 1744)
Impotencia*	3%	6%	1%	2%
Alteración (disminución) de libido*	2%	4%	<1%	<1%
Trastornos de eyaculación*	<1%	2%	<1%	<1%
Trastornos de mama+	<1%	1%	<1%	1%

Trastornos de mama+	<1%	1%	<1%	1%
---------------------	-----	----	-----	----

* Estos eventos adversos sexuales se asocian con el tratamiento con dutasteride (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la suspensión del tratamiento. Se desconoce el papel de NUVANIV en esta persistencia.

+ incluye malestar de mama y aumento de tamaño de las mamas

No se observó un cambio en el perfil de eventos adversos durante 2 años más en los estudios de extensión abiertos.

Datos post comercialización en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH):
Abajo se enlistan las reacciones adversas al fármaco por clase de sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados. Las categorías de frecuencia determinadas en los datos post comercialización, se refieren al índice de reporte más que a la frecuencia real.

Trastornos del sistema inmune:

Muy raras: Reacciones alérgicas, incluyendo erupción, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: Ánimo deprimido

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Raras: Alopecia (principalmente pérdida de vello corporal), Hipertrichosis

Trastornos de sistema reproductivo y mama:
Muy raras: Dolor testicular e inflamación testicular

Interacciones:

Los estudios de metabolismo del fármaco *in vitro* muestran que dutasteride es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 humano. Por lo tanto, las concentraciones de dutasteride en sangre pueden aumentar en presencia de inhibidores del CYP3A4.

Los datos de fase II mostraron una disminución de la eliminación de dutasteride cuando se co administra con los inhibidores del CYP3A4 verapamilo (37%) y diltiazem (44%). En contraste, no se observó disminución de la eliminación cuando se co administró amlodipino, otro antagonista de los canales de calcio, con dutasteride. Es poco probable que la disminución de la eliminación y el aumento subsecuente de la exposición a dutasteride en presencia de los inhibidores del CYP3A4, sea clínicamente significativa debido al margen de seguridad amplio (se ha administrado hasta 10 veces la dosis recomendada en pacientes hasta por seis meses), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

In vitro, dutasteride no es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450 humano CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6.

Dutasteride no inhibe a las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450 humano *in vitro*, ni induce las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A, CYP2B, y CYP3A en ratas y perros *in vivo*.

Los estudios *in vitro* demuestran que dutasteride no desplaza a warfarina, acenocumarol, fenprocumona, diazepam, o fenitoína de las proteínas plasmáticas, y estos compuestos modelo no desplazan a dutasteride. Los compuestos que han sido evaluados en cuanto a interacciones farmacológicas en hombres incluyen tamsulosina, terazosina, warfarina, digoxina, y colestiramina, y no se han observado interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas clínicamente significativas.

Aunque no se realizaron estudios específicos de interacción con otros compuestos, aproximadamente 90% de los sujetos en los estudios grandes de Fase III en Hiperplasia prostática benigna (BPH) que recibían Nuvariv, estaban tomando otros medicamentos de forma concomitante. No se observaron interacciones adversas clínicamente significativas en los estudios clínicos cuando dutasteride se co administró con anti hiperlipidémicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), agentes bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, corticoesteroides, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de fosfodiesterasa Tipo V, y antibióticos tipo quinolona.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

Las cápsulas deben ingerirse completas, sin masticarlas ni abrirlas, ya que el contacto con el contenido de la cápsula puede ocasionar irritación de la mucosa oro-faríngea. *Nuvaniv* puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis recomendada de *Nuvaniv* es de una cápsula (0.5 mg) por vía oral una vez al día.

Puede observarse mejoría después de 12 semanas de tratamiento. Puede ser necesario tratar a los pacientes al menos durante seis meses para evaluar objetivamente si puede lograrse una respuesta satisfactoria al tratamiento.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de dutasteride. Sin embargo, no se anticipa que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride.

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
- Inserto versión GDS12/IPI02 del 5 de Agosto de 2014
- Información para prescribir versión GDS12/IPI02 del 5 de Agosto de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes interrogantes:

(1) ¿Por qué el escaso tiempo de duración del estudio allegado con comparador activo considerando que el agente está dirigido al tratamiento de una condición crónica?

(2) ¿Por qué no hay diferencia en la dosificación propuesta para alopecia androgénica y para hiperplasia prostática?

3.1.2.3. SUCCINATO DE SOLIFENACINA

Expediente : 20086901
Radicado : 2014165077
Fecha : 2014/12/12
Interesado : Lafrancol S.A.S
Fabricante : Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta de la presentación contiene:

Succinato de Solifenacina 5 mg
Succinato de Solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones: Solifenacina no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Retención urinaria. Retención gástrica. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh B o C). Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Colitis ulcerativa. Megacolon Tóxico.

Precauciones y Advertencias:

- El tratamiento con Solifenacina, siempre debe estar precedido de una valoración médica cuidadosa que haya evaluado todas las posibles causas que alteran el hábito y frecuencia urinarios o que producen pérdida involuntaria de orina, y en donde se haya constatado su relación con la hiperactividad vesical.

- Embarazo y lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres que hayan quedado en embarazo, durante el tiempo de tratamiento con Solifenacina. Los modelos animales no han demostrado efectos dañinos en la fertilidad, ni en el desarrollo del embrión/feto o en el parto. Por lo tanto la decisión de usar Solifenacina en pacientes embarazadas o lactantes obedecerá al estricto criterio médico y la cuidadosa valoración del riesgo versus el beneficio.
- Solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga. La capacidad para conducir y/o utilizar y manipular maquinaria se puede ver disminuida.
- En aquellos pacientes en tratamiento con drogas anticolinérgicas, en los que se pretende hacer el cambio hacia la terapia con Solifenacina, se debe dejar un intervalo libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- El efecto secundario más frecuente de Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual está presente entre el 10 y 20% de los pacientes, dependiendo de la concentración usada (5 mg-10 mg). Sin embargo, este efecto ha sido calificado como leve en la mayoría de las ocasiones y no se ha constituido como una causa de suspensión del tratamiento.
- Función renal: 69% de la Solifenacina se excreta por vía renal. En los pacientes que tienen una falla renal grave se incrementa el tiempo de vida media hasta 1.6 veces y el tiempo del área bajo la curva hasta en 2.1 veces. En pacientes con valores de depuración de creatinina $\leq$ a 30 mL/min, la dosis de Solifenacina no debe exceder los 5 miligramos al día.
- Función hepática: Solifenacina tiene metabolismo hepático gracias a la acción del complejo CYP3A4. La insuficiencia hepática aumenta el tiempo de vida media de Solifenacina y el tiempo del área bajo la curva. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) el tiempo de vida media se duplica y el área bajo la curva se incrementa en 35%. No se recomienda la administración de Solifenacina en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.
- Ancianos: Solifenacina tiene una exposición crónica 25% mayor en los sujetos de más de 65 años, con respecto a sujetos más jóvenes (18 a 55 años). La dosificación en este grupo de edad no debe exceder los 5 miligramos al día. Dosificaciones mayores deben obedecer al estricto criterio médico y la valoración del cuadro clínico particular del paciente.

Reacciones adversas:

Como todos los anticolinérgicos, Solifenacina puede producir efectos antimuscarínicos, de leves a moderados, los cuales son dependientes de la dosis suministrada al paciente.

La reacción adversa más frecuentemente informada durante los ensayos clínicos con Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual puede estar presente hasta en el 11% de los pacientes que reciben la dosis de 5 mg en el día, o hasta en el 22% de los pacientes que reciben la dosificación diaria de 10 mg; sin embargo la intensidad del efecto ha sido calificada como leve, no afecta la adherencia al medicamento y por consiguiente no constituye una causa para suspender el tratamiento.

Otros efectos que se pueden hallar en forma no frecuente (1-10% de los usuarios) son cefalea, estreñimiento, mareo/vértigo, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, sequedad de ojos, somnolencia, visión anormal (incluyendo acomodamiento anormal), flatulencia y/o disuria. La presencia de este tipo de eventos es dependiente de la dosis de Solifenacina usada en el paciente y su presencia amerita la valoración médica.

Interacciones:

- La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
- La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.
- Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida.
- La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de

Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día; Hombres y Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de hiperactividad vesical o con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

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 evaluación del producto hasta tanto no se defina la protección para el principio activo solifenacina succinato, el cual se recomendado nueva entidad química mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.1.6.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. PREGNYL INYECTABLE 5000 U.I.

Expediente : 55338
Radicado : 2015078696
Fecha : 22/06/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
Fabricante : Merck Sharp & Dohme

Composición: Gonadotropina coriónica 5000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado de reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: En la mujer:

- Inducción de la ovulación en la infertilidad debida a anovulación o maduración inadecuada de los folículos.
- Preparación de folículos para punción en programas de hiperestimulación ovárica controlada (para técnicas médicas de reproducción asistida).
- Soporte durante la fase luteínica.

En el hombre:

- Hipogonadismo hipogonadotrópico (también casos de dispermias idiopáticas han mostrado una respuesta positiva a las gonadotropinas).
- Pubertad tardía asociada con función gonadotrópica insuficiente de la pituitaria.
- Criptorquidia, no debida a obstrucción anatómica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las gonadotropinas humanas o a cualquiera de los excipientes de Pregnyl®.

Sospecha o conocimiento de tumores dependientes de hormonas sexuales, como cáncer de ovario, mama o útero en la mujer, carcinoma prostático o carcinoma de mama en el hombre.

Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

En la mujer:

- En embarazos que ocurran después de inducción de la ovulación con preparaciones gonadotrópicas, existe un aumento del riesgo de embarazos múltiples.
- Ya que las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, y particularmente a IVF (Fertilización In-Vitro), con frecuencia tienen anomalías tubales, la incidencia de embarazos ectópicos puede estar aumentada. Por lo tanto, es importante realizar una confirmación temprana con ultrasonido de que el embarazo sea intrauterino.
- Las tasas de pérdida de embarazo en las mujeres sometidas a ART (Técnicas de Reproducción Asistida) son más altas que las de la población normal.
- La presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (v.g., alteraciones tiroideas, adrenales o pituitarias) debe ser descartada.
- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser un poco más alta que después de una concepción espontánea. Esta ligera alta incidencia se piensa que está relacionada con la diferencia en las características de los padres (p.ej., edad

de la madre, características del esperma) y a la incidencia alta de múltiples gestaciones después de la ART. No hay evidencia de que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas.

- **Hiperestimulación ovárica indeseada:** En pacientes tratadas por subfertilidad debido a anovulación o alteración en la maduración folicular, la administración previa de una preparación que contenga FSH puede llevar a una hiperestimulación ovárica indeseada. Por lo tanto, se debe realizar evaluación ultrasónica del desarrollo folicular y determinación de los niveles de estradiol antes del tratamiento con FSH y en intervalos regulares durante el tratamiento con FSH. Los niveles de estradiol pueden elevarse muy rápidamente, p.ej., más de dos veces al día durante dos o tres días consecutivos, y posiblemente alcanzar valores excesivamente altos. El diagnóstico de hiperestimulación ovárica indeseada puede ser confirmado mediante un examen con ultrasonido. Si se presenta esta hiperestimulación ovárica indeseada (esto es., no como parte de un tratamiento preparatorio para IVF/ET, GIFT (Transferencia intrafalopiana de gametos) o ICSI (Inyección intracitoplasmática de espermatozoides)), la administración de la preparación que contenga FSH debe ser suspendida inmediatamente. En ese caso el embarazo debe ser evitado y Pregnyl® no debe ser administrado, porque la administración de una gonadotropina LH-activa en esta fase puede inducir, además de la ovulación múltiple, a un síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). Esta advertencia es particularmente importante con respecto a pacientes con enfermedad poliquística de los ovarios. Los síntomas clínicos de un síndrome de hiperestimulación ovárica leve incluyen problemas gastro-intestinales (dolor, náusea, diarrea), dolor en los senos, y crecimiento leve o moderado de los ovarios y quistes ováricos. Anormalidades en pruebas transitorias de la función hepática que sugieren una disfunción hepática, pueden estar acompañadas por un cambio morfológico en biopsia hepática, han sido reportadas en asociación con el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.

En casos raros puede ocurrir un síndrome de hiperestimulación ovárica severo, que puede ser letal. Este se caracteriza por quistes ováricos grandes (susceptibles de ruptura), ascitis, aumento de peso, con frecuencia hidrotórax y ocasionalmente fenómenos tromboembólicos.

- Mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para trombosis, como historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, puede tener un riesgo elevado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento IVF deben ser sopesados contra los riesgos. Sin embargo, debe anotarse que el embarazo por sí mismo también tiene un riesgo elevado de trombosis.

- Pregnyl® no debe ser utilizado para reducción del peso corporal. La hCG no tiene ningún efecto sobre el metabolismo de las grasas, la distribución de la grasa o el apetito.

En el hombre:

El tratamiento con hCG lleva a un aumento en la producción de andrógenos. Por lo tanto:

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca latente o manifiesta, disfunción renal, hipertensión, epilepsia o migraña (o historia de alguna de estas condiciones) deben ser mantenidos bajo supervisión médica cercana, ya que ocasionalmente se puede inducir empeoramiento o recurrencia como resultado del aumento de la producción de andrógenos.
- La hCG debe ser utilizada con precaución en niños pre-púberes para evitar cierre temprano de las epífisis o desarrollo sexual precoz. La maduración esquelética debe ser monitorizada en forma regular.

Reacciones adversas:

Desórdenes del Sistema Inmune:

En raros casos, puede ocurrir rash generalizado o fiebre.

Desórdenes generales del sitio de administración:

Pregnyl puede causar reacciones en el sitio de la inyección, como aparición de hematomas, dolor, enrojecimiento, inflamación y prurito. Ocasionalmente se han reportado reacciones alérgicas, la mayoría manifestadas como dolor y/o brote en el sitio de la inyección.

En la mujer:

Desórdenes Vasculares:

En casos raros, el tromboembolismo se ha asociado al tratamiento con FSH/hCG, usualmente asociado OHSS severo.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

Hidrotórax como una complicación severa de OHSS.

Desórdenes Gastrointestinales:

Síntomas de dolor abdominal y gastrointestinal como náusea y diarrea relacionados a OHSS leve. Ascitis como una complicación de OHSS severa.

Desórdenes del sistema reproductivo y mama:

Hiperestimulación ovárica indeseada, síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) leve o severo. Dolor en mamas, aumento de tamaño leve a moderado de los ovarios y quistes ováricos relacionados a OHSS leve. Quistes ováricos grandes (Propenso a ruptura) usualmente asociados con OHSS severa.

Investigaciones:

Aumento de peso como una característica de OHSS severo.

En el hombre:

Desórdenes del Metabolismo y Nutrición:

Ocasionalmente se ve retención de agua y sodio después de la administración de dosis altas; esto se considera un resultado de la producción excesiva de andrógenos.

Desórdenes del Sistema reproductivo y mamas: El tratamiento con hCG puede esporádicamente causar ginecomastia.

Interacciones:

Interacción de Pregnyl con otros medicamentos no han sido estudiadas; por lo tanto interacciones con productos medicinales comúnmente usados no debe ser excluidas.

Después de la administración, Pregnyl puede interferir hasta por 10 días con la determinación inmunológica de hCG sérica/urinaria, produciendo un falso positivo de la prueba de embarazo.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis en la mujer:

- Inducción de la ovulación en la sub-fertilidad debida a la anovulación o alteración de la maduración folicular: Usualmente, una inyección de 5.000 – 10.000 UI de Pregnyl® para complementar el tratamiento con una preparación que contenga FSH (Hormona Folículo Estimulante).
- Preparación de folículos para punción y en Programas de Hiperestimulación Ovárica Controlada: Usualmente, una inyección de 5.000 – 10.000 UI de Pregnyl® para complementar el tratamiento con una preparación que contenga FSH.
- Soporte Fase Luteal: Se pueden administrar dos o tres inyecciones repetidas de 1.000 a 3.000 UI cada una durante los 9 días siguientes a la ovulación o de la transferencia embrionaria (por ejemplo en los días 3, 6 y 9 después de la inducción de la ovulación).

Dosis en el hombre:

- Hipogonadismo hipogonadotrópico: 1.000-2.000 UI de Pregnyl®, dos o tres veces por semana. Si la principal queja es subfertilidad, Pregnyl® se puede administrar con una preparación que contenga FSH dos o tres veces a la semana. Este tratamiento debe continuarse por lo menos durante tres meses antes de que se pueda esperar una mejoría de la espermatogénesis. Durante este tratamiento se debe suspender la terapia de reemplazo de testosterona. Una vez lograda, la mejoría puede algunas veces mantenerse con hCG sola.
- Retardo en la pubertad asociado con una función pituitaria gonadotrópica insuficiente: 1.500 UI dos o tres veces a la semana por lo menos durante seis meses.
- Criptorquidia, no debida a obstrucción anatómica:

Por debajo de 2 años de edad: 250 UI dos veces a la semana por seis semanas,
Por debajo de 6 años de edad: 500 – 1.000 UI dos veces a la semana por seis semanas,
Por encima de 6 años de edad: 1.500 UI dos veces a la semana por seis semanas.

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 aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.
- Información para prescribir versión 11 2012

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: En la mujer:

- Inducción de la ovulación en la infertilidad debida a anovulación o maduración inadecuada de los folículos.
- Preparación de folículos para punción en programas de hiperestimulación ovárica controlada (para técnicas médicas de reproducción asistida).
- Soporte durante la fase luteínica.

En el hombre:

- Hipogonadismo hipogonadotrópico (también casos de dispermias idiopáticas han mostrado una respuesta positiva a las gonadotropinas).
- Pubertad tardía asociada con función gonadotrópica insuficiente de la pituitaria.
- Criptorquidia, no debida a obstrucción anatómica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las gonadotropinas humanas o a cualquiera de los excipientes de Pregnyl®.

Sospecha o conocimiento de tumores dependientes de hormonas sexuales, como cáncer de ovario, mama o útero en la mujer, carcinoma prostático o carcinoma de mama en el hombre.

Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

En la mujer:

- En embarazos que ocurran después de inducción de la ovulación con preparaciones gonadotrópicas, existe un aumento del riesgo de embarazos múltiples.
- Ya que las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, y particularmente a IVF (Fertilización In-Vitro), con frecuencia tienen anomalías tubales, la incidencia de embarazos ectópicos puede estar aumentada. Por lo tanto, es importante realizar una confirmación temprana con ultrasonido de que el embarazo sea intrauterino.
- Las tasas de pérdida de embarazo en las mujeres sometidas a ART (Técnicas de Reproducción Asistida) son más altas que las de la población normal.
- La presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (v.g., alteraciones tiroideas, adrenales o pituitarias) debe ser descartada.
- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser un poco más alta que después de una concepción espontánea. Esta ligera alta incidencia se piensa que está relacionada con la diferencia en las características de los padres (p.ej., edad de la madre, características del espermatozoides) y a la incidencia alta de múltiples gestaciones después de la ART. No hay evidencia de que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas.
- Hiperestimulación ovárica indeseada: En pacientes tratadas por subfertilidad debido a anovulación o alteración en la maduración folicular, la administración previa de una preparación que contenga FSH puede llevar a una hiperestimulación ovárica indeseada. Por lo tanto, se debe realizar evaluación ultrasónica del desarrollo folicular y determinación de los niveles de estradiol antes del tratamiento con FSH y en intervalos regulares durante el tratamiento con FSH. Los niveles de estradiol pueden elevarse muy rápidamente, p.ej., más de dos veces al día durante dos o tres días consecutivos, y posiblemente alcanzar valores excesivamente altos. El diagnóstico de hiperestimulación ovárica indeseada puede ser confirmado mediante un examen con ultrasonido. Si se presenta esta hiperestimulación ovárica indeseada (esto es., no como parte de un tratamiento preparatorio para IVF/ET, GIFT (Transferencia intrafalopiana de

gametos) o ICSI (Inyección intracitoplasmática de espermatozoides)), la administración de la preparación que contenga FSH debe ser suspendida inmediatamente. En ese caso el embarazo debe ser evitado y Pregnyl® no debe ser administrado, porque la administración de una gonadotropina LH-activa en esta fase puede inducir, además de la ovulación múltiple, a un síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). Esta advertencia es particularmente importante con respecto a pacientes con enfermedad poliquística de los ovarios. Los síntomas clínicos de un síndrome de hiperestimulación ovárica leve incluyen problemas gastro-intestinales (dolor, náusea, diarrea), dolor en los senos, y crecimiento leve o moderado de los ovarios y quistes ováricos. Anormalidades en pruebas transitorias de la función hepática que sugieren una disfunción hepática, pueden estar acompañadas por un cambio morfológico en biopsia hepática, han sido reportadas en asociación con el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.

En casos raros puede ocurrir un síndrome de hiperestimulación ovárica severo, que puede ser letal. Este se caracteriza por quistes ováricos grandes (susceptibles de ruptura), ascitis, aumento de peso, con frecuencia hidrotórax y ocasionalmente fenómenos tromboembólicos.

- Mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para trombosis, como historia personal o familiar, obesidad severa (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, puede tener un riesgo elevado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento IVF deben ser sopesados contra los riesgos. Sin embargo, debe anotarse que el embarazo por sí mismo también tiene un riesgo elevado de trombosis.
- Pregnyl® no debe ser utilizado para reducción del peso corporal. La hCG no tiene ningún efecto sobre el metabolismo de las grasas, la distribución de la grasa o el apetito.

En el hombre:

El tratamiento con hCG lleva a un aumento en la producción de andrógenos. Por lo tanto:

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca latente o manifiesta, disfunción renal, hipertensión, epilepsia o migraña (o historia de alguna de estas condiciones) deben ser mantenidos bajo supervisión médica cercana, ya que ocasionalmente se puede inducir empeoramiento o recurrencia como resultado del aumento de la producción de andrógenos.
- La hCG debe ser utilizada con precaución en niños pre-púberes para evitar cierre temprano de las epífisis o desarrollo sexual precoz. La maduración esquelética debe ser monitorizada en forma regular.

Reacciones adversas:

Desórdenes del Sistema Inmune:

En raros casos, puede ocurrir rash generalizado o fiebre.

Desórdenes generales del sitio de administración:

Pregnyl puede causar reacciones en el sitio de la inyección, como aparición de hematomas, dolor, enrojecimiento, inflamación y prurito. Ocasionalmente se han reportado reacciones alérgicas, la mayoría manifestadas como dolor y/o brote en el sitio de la inyección.

En la mujer:

Desórdenes Vasculares:

En casos raros, el tromboembolismo se ha asociado al tratamiento con FSH/hCG, usualmente asociado OHSS severo.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

Hidrotórax como una complicación severa de OHSS.

Desórdenes Gastrointestinales:

Síntomas de dolor abdominal y gastrointestinal como náusea y diarrea relacionados a OHSS leve. Ascitis como una complicación de OHSS severa.

Desórdenes del sistema reproductivo y mama:

Hiperestimulación ovárica indeseada, síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) leve o severo. Dolor en mamas, aumento de tamaño leve a moderado de los ovarios y quistes ováricos relacionados a OHSS leve. Quistes ováricos grandes (Propenso a ruptura) usualmente asociados con OHSS severa.

Investigaciones:

Aumento de peso como una característica de OHSS severo.

En el hombre:

Desórdenes del Metabolismo y Nutrición:

Ocasionalmente se ve retención de agua y sodio después de la administración de dosis altas; esto se considera un resultado de la producción excesiva de andrógenos.

Desórdenes del Sistema reproductivo y mamas: El tratamiento con hCG puede esporádicamente causar ginecomastia.

Interacciones:

Interacción de Pregnyl con otros medicamentos no han sido estudiadas; por lo tanto interacciones con productos medicinales comúnmente usados no debe ser excluidas.

Después de la administración, Pregnyl puede interferir hasta por 10 días con la determinación inmunológica de hCG sérica/urinaria, produciendo un falso positivo de la prueba de embarazo.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis en la mujer:

- Inducción de la ovulación en la sub-fertilidad debida a la anovulación o alteración de la maduración folicular: Usualmente, una inyección de 5.000 – 10.000 UI de Pregnyl® para complementar el tratamiento con una preparación que contenga FSH (Hormona Folículo Estimulante).
- Preparación de folículos para punción y en Programas de Hiperestimulación Ovárica Controlada: Usualmente, una inyección de 5.000 – 10.000 UI de Pregnyl® para complementar el tratamiento con una preparación que contenga FSH.
- Soporte Fase Luteal: Se pueden administrar dos o tres inyecciones repetidas de 1.000 a 3.000 UI cada una durante los 9 días siguientes a la ovulación o de la transferencia embrionaria (por ejemplo en los días 3, 6 y 9 después de la inducción de la ovulación).

Dosis en el hombre:

- Hipogonadismo hipogonadotrópico: 1.000-2.000 UI de Pregnyl®, dos o tres veces por semana. Si la principal queja es subfertilidad, Pregnyl® se puede administrar con una preparación que contenga FSH dos o tres veces a la semana. Este tratamiento debe continuarse por lo menos durante tres meses antes de que se pueda esperar una mejoría de la espermatogénesis. Durante este tratamiento se debe suspender la terapia de reemplazo de testosterona. Una vez lograda, la mejoría puede algunas veces mantenerse con hCG sola.

- Retardo en la pubertad asociado con una función pituitaria gonadotrópica insuficiente: 1.500 UI dos o tres veces a la semana por lo menos durante seis meses.

- Criptorquidia, no debida a obstrucción anatómica:

Por debajo de 2 años de edad: 250 UI dos veces a la semana por seis semanas,

Por debajo de 6 años de edad: 500 – 1.000 UI dos veces a la semana por seis semanas,

Por encima de 6 años de edad: 1.500 UI dos veces a la semana por seis semanas.

Vía de Administración: Intramuscular o Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 11 2012, para el producto de la referencia.

3.1.3.2. AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/4 mL
AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL

Expediente : 19956000/19956001
 Radicado : 2015079734
 Fecha : 24/06/2015
 Interesado : Productos Roche S.A
 Fabricante : Genentech Inc./ F. Hoffmann-La Roche Ltd./Roche Diagnostics GmbH

Composición:

Cada vial contiene: 100 mg/4 mL de bevacizumab
 Cada vial contiene 400 mg /16 mL de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para solución para infusión

Indicaciones:

1. Asociación en la quimioterapia a base de Fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma Metastásico de colon o recto.
 1. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o Metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).
 2. Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no Microcítico (CPNM), no escamoso, Irresecable, localmente avanzado, Metastásico o recurrente.
 3. Tratamiento de Glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
- Avastin® (Bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y Advertencias:

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

El tratamiento con Avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístula no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas.

Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión arterial: Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR.

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado ≤ 3 , se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso

asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiopatología clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas:

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a

complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Avastin debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad:

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.200 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones. Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla corresponden a las categorías «muy frecuente» ($\geq 10\%$) y «frecuente» ($\geq 1\%$ - $< 10\%$). Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con quimioterápicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Por órgano, aparato o sistema	Grado 3-5 según los criterios NCI-CTC ($\geq 2\%$ de diferencia entre los grupos de estudio en al menos)		Todos los grados ($\geq 10\%$ de diferencia entre)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	

Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales Trastorno Gastro-intestinal Estomatitis	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome palmoplantar eritrodisestesia	Dermatitis exfoliativa Piel seca Descoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgias} Dolor de	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio de AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas gastrointestinales-vaginales.

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las reacciones adversas siguientes, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos acontecimientos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Desenlace letal se ha notificado en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales:

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo digestivo (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia: En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3 – 5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4 – 6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los episodios hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor: Se han observado Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Posibles factores de riesgo son: citología escamosa, tratamiento con antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios siguientes se excluyó a los pacientes con CPNM de citología escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología predominantemente escamosa, pero sí se incluyó a los que tenían una histología tumoral desconocida.

En los pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa se observaron acontecimientos de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% si habían recibido Avastin + quimioterapia y del 5% si habían recibido quimioterapia sola. Acontecimientos de grado 3 – 5 se han registrado en hasta un 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia frente a $< 1\%$ de los que recibieron quimioterapia sola. Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva puede

presentarse repentinamente; hasta dos tercios de los casos de hemorragia pulmonar grave tuvieron un desenlace letal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

También se han observado hemorragias asociadas al tumor en otros tipos de tumor y otras localizaciones, incluido un caso de hemorragia del SNC entre los pacientes con metástasis del SNC y los pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios siguientes en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

Considerando todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión: Se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta el 42,1% en los pacientes tratados con Avastin frente hasta un 14% en el grupo de comparación. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 según los criterios NCI-CTC osciló entre el 0,4% y el 17,9% en los pacientes tratados con Avastin. Hipertensión de grado 4

(crisis hipertensiva) se produjo en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y hasta el 0,2% de los que recibieron quimioterapia sola.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):

En un estudio clínico se han notificado 2 casos confirmados (0,8%) de SLPR. Los síntomas suelen desaparecer o mejorar en pocos días, pero algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas.

Tromboembolia:

- Tromboembolia arterial; Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros episodios tromboembólicos arteriales).

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico no comparativo, AVF3708g, en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos

tromboembólicos arteriales en el 6,3% (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en el 4,8% (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

- Tromboembolia venosa; En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de episodios de tromboembolia venosa fue del 2,8 – 17,3% en los grupos de Avastin frente al 3,2 – 15,6% en los de control con quimioterapia. Los episodios de tromboembolia venosa consistieron en trombosis y embolia pulmonar.

Episodios de tromboembolia venosa de grado 3 – 5 se han descrito en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab frente hasta un 4,9% de los que recibieron quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un episodio de tromboembolia venosa pueden correr un riesgo mayor de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en ≤10,6% de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con ≤5,4% en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva: En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta ahora, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cuatro estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente hasta un 0,9% en los grupos de control. En cuatro pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina + Avastin (6,2%) y de antraciclina + placebo (6,0%).

En la mayoría de las pacientes que desarrollaron ICC durante los estudios de CMm se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina $>300 \text{ mg/m}^2$ [89]. En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas: Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria: En los estudios clínicos se ha descrito proteinuria con una tasa de entre el 0,7% y el 38% de los pacientes tratados con Avastin. El grado de proteinuria

iba de clínicamente asintomática, transitoria, microalbuminuria a síndrome nefrótico. Proteinuria de grado 3 se observó en < 8,1% de los pacientes tratados. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se detectó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los estudios clínicos con Avastin no se asoció a trastornos renales y rara vez obligó a la suspensión permanente del tratamiento con Avastin.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden correr un mayor riesgo de desarrollar proteinuria si reciben Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 podría estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar una prueba de proteinuria antes de empezar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, ante una concentración de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h se retiró Avastin hasta la recuperación a niveles < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión: En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad: Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras la retirada del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las mujeres. Se desconocen los efectos a largo plazo en la fecundidad del tratamiento con bevacizumab.

Ancianos: En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab:

Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional no han revelado ninguna influencia farmacocinética clínicamente importante de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin. No había ni significación estadística ni diferencias clínicas importantes en el aclaramiento de Avastin en los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia en comparación con los tratados con Avastin en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino-paclitaxel, capecitabina/doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos:

Los resultados del estudio de interacciones farmacológicas AVF135g han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del irinotecán y de su metabolito activo SN38.

Los resultados del estudio NP18587 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos ni en la farmacocinética del oxaliplatino de acuerdo con los valores de platino libre y platino total.

Los resultados del estudio BO17705 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del IFN alfa-2a.

Los resultados del estudio BO17704 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del cisplatino. A causa de la variabilidad entre los pacientes y del reducido tamaño de muestra, los resultados del estudio BO17704 no permiten extraer conclusiones en firme sobre el impacto del bevacizumab sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib:

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación eritrocitaria, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observaron también hipertensión (incluidas crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos adversos revirtieron tras la retirada del bevacizumab y el maleato de sunitinib.

Dosificación y grupo etario:

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales:

La preparación de Avastin debe realizarla asépticamente un profesional médico o paramédico.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión i.v. de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de acontecimientos adversos. Si es preciso, Avastin debe suspenderse definitiva o temporalmente.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión (v. 3.1.2: estudio ML18147).

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Avastin debe administrarse agregado a quimioterapia basada en platino hasta 6 ciclos, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CRm):

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Gliomas malignos (grado IV de la OMS): glioblastoma

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario- Estadío III y IV:

Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Avastin debe administrarse agregado a carboplatino y paclitaxel hasta seis ciclos de tratamiento, seguido del uso continuo de Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Vía de administración: Intravenoso (I.V.)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto versión Enero de 2015 CDS 32.0
- Información para prescribir versión Enero de 2015 CDS 32.0

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:

1. Asociación en la quimioterapia a base de Fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma Metastásico de colon o recto.
4. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o Metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).
5. Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no Microcítico (CPNM), no escamoso, Irresecable, localmente avanzado, Metastásico o recurrente.
6. Tratamiento de Glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Avastin® (Bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y Advertencias:

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

El tratamiento con Avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístula no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas.

Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofthalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de

viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión arterial: Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR.

Tromboembolia arterial:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado ≤ 3 , se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de

todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielosupresores + Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas:

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Avastin debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad:

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.200 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones.

Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla corresponden a las categorías «muy frecuente» ($\geq 10\%$) y «frecuente» ($\geq 1\% - < 10\%$). Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con quimioterápicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Por órgano, aparato o sistema	Grado 3-5 según los criterios NCI-CTC ($\geq 2\%$ de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)		Todos los grados ($\geq 10\%$ de diferencia entre los grupos de estudio en al
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación	Anorexia

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalga	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome palmoplantar eritrodismetria	Dermatitis exfoliativa Piel seca Descoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgias} Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio de AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas gastrointestinales-vaginales.

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas:

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las reacciones adversas siguientes, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma

colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos acontecimientos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Desenlace letal se ha notificado en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presentan fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales:

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo digestivo (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia: En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3 – 5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4 – 6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los episodios hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor: Se han observado Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Posibles factores de riesgo son: citología escamosa, tratamiento con antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios siguientes se excluyó a los pacientes con CPNM de citología escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología predominantemente escamosa, pero sí se incluyó a los que tenían una histología tumoral desconocida.

En los pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa se observaron acontecimientos de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% si habían recibido Avastin + quimioterapia y del 5% si habían recibido quimioterapia sola. Acontecimientos de grado 3 – 5 se han registrado en hasta un 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia frente a $< 1\%$ de los que recibieron quimioterapia sola. Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva puede presentarse repentinamente; hasta dos tercios de los casos de hemorragia pulmonar grave tuvieron un desenlace letal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

También se han observado hemorragias asociadas al tumor en otros tipos de tumor y otras localizaciones, incluido un caso de hemorragia del SNC entre los pacientes con metástasis del SNC y los pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios siguientes en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

Considerando todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión: Se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta el 42,1% en los pacientes tratados con Avastin frente hasta un 14% en el grupo de comparación. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 según los criterios NCI-CTC osciló entre el 0,4% y el 17,9% en los pacientes tratados con Avastin. Hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y hasta el 0,2% de los que recibieron quimioterapia sola.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina,

diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):

En un estudio clínico se han notificado 2 casos confirmados (0,8%) de SLPR. Los síntomas suelen desaparecer o mejorar en pocos días, pero algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas.

Tromboembolia:

- Tromboembolia arterial; Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros episodios tromboembólicos arteriales).

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico no comparativo, AVF3708g, en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en el $6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en el $4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

- Tromboembolia venosa; En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de episodios de tromboembolia venosa fue del 2,8 – 17,3% en los grupos de Avastin frente al 3,2 –15,6% en los de control con quimioterapia. Los episodios de tromboembolia venosa consistieron en trombosis y embolia pulmonar.

Episodios de tromboembolia venosa de grado 3 – 5 se han descrito en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab frente hasta un 4,9% de los que recibieron quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un episodio de tromboembolia venosa pueden correr un riesgo mayor de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva: En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta ahora, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cuatro estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente hasta un 0,9% en los grupos de control. En cuatro pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina + Avastin (6,2%) y de antraciclina + placebo (6,0%).

En la mayoría de las pacientes que desarrollaron ICC durante los estudios de CMm se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina $>300 \text{ mg/m}^2$ [89]. En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas: Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria: En los estudios clínicos se ha descrito proteinuria con una tasa de entre el 0,7% y el 38% de los pacientes tratados con Avastin. El grado de

proteinuria iba de clínicamente asintomática, transitoria, microalbuminuria a síndrome nefrótico. Proteinuria de grado 3 se observó en < 8,1% de los pacientes tratados. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se detectó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los estudios clínicos con Avastin no se asoció a trastornos renales y rara vez obligó a la suspensión permanente del tratamiento con Avastin.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden correr un mayor riesgo de desarrollar proteinuria si reciben Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 podría estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar una prueba de proteinuria antes de empezar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, ante una concentración de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h se retiró Avastin hasta la recuperación a niveles < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión: En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad: Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras la retirada del tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de las mujeres. Se desconocen los efectos a largo plazo en la fecundidad del tratamiento con bevacizumab.

Ancianos: En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con Avastin.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab:

Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional no han revelado ninguna influencia farmacocinética clínicamente importante de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin. No había ni significación estadística ni diferencias clínicas importantes en el aclaramiento de Avastin en los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia en comparación con los tratados con Avastin en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino-paclitaxel, capecitabina/doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos:

Los resultados del estudio de interacciones farmacológicas AVF135g han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del irinotecán y de su metabolito activo SN38.

Los resultados del estudio NP18587 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos ni en la farmacocinética del oxaliplatino de acuerdo con los valores de platino libre y platino total.

Los resultados del estudio BO17705 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del IFN alfa-2a.

Los resultados del estudio BO17704 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del cisplatino. A causa de la variabilidad entre los pacientes y del reducido tamaño de muestra, los

resultados del estudio BO17704 no permiten extraer conclusiones en firme sobre el impacto del bevacizumab sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib:

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación eritrocitaria, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observaron también hipertensión (incluidas crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todas estos acontecimientos adversos revirtieron tras la retirada del bevacizumab y el maleato de sunitinib.

Dosificación y grupo etario:

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales:

La preparación de Avastin debe realizarla asépticamente un profesional médico o paramédico.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión i.v. de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de acontecimientos adversos. Si es preciso, Avastin debe suspenderse definitiva o temporalmente.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión (v. 3.1.2: estudio ML18147).

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Avastin debe administrarse agregado a quimioterapia basada en platino hasta 6 ciclos, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CRm):

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión I.V. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Gliomas malignos (grado IV de la OMS): glioblastoma

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario- Estadío III y IV:

Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Avastin debe administrarse agregado a carboplatino y paclitaxel hasta seis ciclos de tratamiento, seguido del uso

continuo de Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Vía de administración: Intravenoso (I.V.)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Enero de 2015 CDS 32.0 y la Información para prescribir versión Enero de 2015 CDS 32.0, para los productos de la referencia.

3.1.3.3. HUMULIN N SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 27190
Radicado : 2015084977
Fecha : 03/07/2015
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.
Fabricante : Lilly France S.A.S.

Composición: Cada mL de Humulin N contiene: insulina humana isofana (origen ADN recombinante) 100 UI

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: Episodios de hipoglucemia. Pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Cambios de insulina: Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y sólo bajo instrucciones del médico. La dosis debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales. Los cambios en la pureza, concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, etc.), especie

(bovina, porcina, bovina-porcina, humana) y/o método de elaboración (ADN recombinante vs. Insulina de origen animal) pueden hacer necesario modificar la dosis. Algunos pacientes que usan Humulin pueden requerir un cambio en la dosis usada con insulinas de origen animal. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o en el transcurso de varias semanas o meses.

Hipoglucemia: La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina.

Los síntomas de una disminución de glucosa en sangre deben tratarse antes que se llegue a un estado de inconsciencia. Los síntomas de hipoglucemia leve a moderada pueden aparecer repentinamente e incluyen: ansiedad, alteración de la conducta similar al estado de ebriedad, visión borrosa, transpiración fría, comportamiento depresivo, dificultad para concentrarse, mareos, sensación de desfallecimiento, somnolencia, apetito excesivo, pulso acelerado, dolor de cabeza, irritabilidad, inquietud, temblores, alteración de la conducta, cambios de personalidad, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, dificultad para hablar y hormigueo en manos, pies, labios o lengua. Los síntomas de hipoglucemia severa pueden incluir: desorientación, convulsiones, inconsciencia, coma y muerte.

Los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, enfermedad nerviosa diabética, medicamentos tales como los bloqueadores beta, cambio en las preparaciones de insulina o control intenso de la diabetes (3 ó más inyecciones de insulina por día).

Unos pocos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de cambiar de la insulina de origen animal a insulina humana, han comunicado que estos primeros síntomas de reacción a la insulina fueron diferentes o menos pronunciados que con la insulina de origen animal.

Sin el reconocimiento de los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia, los pacientes podrían no ser capaces de tomar medidas para evitar cuadros de hipoglucemia más severos. Los pacientes que experimenten hipoglucemia sin los primeros síntomas de advertencia deben monitorear sus niveles de glucosa en sangre frecuentemente, especialmente antes de actividades cotidianas tales como manejar o conducir vehículos. La hipoglucemia leve a moderada podría ser tratada tomando alimentos o líquidos que contengan azúcar. Los pacientes deben siempre llevar consigo una fuente rápida de azúcar como caramelos de menta o tabletas de glucosa.

Los pacientes cuyo control de la glucemia ha mejorado (por ejemplo, por intensificación de la terapia con insulina) pueden perder alguno o todos los síntomas de alerta de hipoglucemia y deben ser entrenados por el médico para identificarlos.

Precauciones:

Problemas de hipersensibilidad: Los pacientes hipersensibles a sulfato de protamina pueden también ser hipersensibles al sulfato de protamina contenido en las insulinas. Los pacientes que hayan sido sensibilizados a la protamina a través de administración de insulinas conteniendo protamina, están en riesgo de sufrir una reacción anafilactoide severa si se administra protamina subsecuentemente.

Enfermedad concomitante: Los requerimientos de insulina pueden variar significativamente en presencia de enfermedad de las suprarrenales, tiroides o hipófisis, o en presencia de insuficiencia renal o hepática.

Enfermedad o disturbios emocionales: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados durante la enfermedad o disturbios emocionales.

Cambios en la actividad física y/o dieta: Un ajuste de dosis puede ser necesario en aquellos pacientes que cambien sus hábitos alimentarios o nivel de actividad física.

Tiazolidinedionas (TZDs) usadas en combinación con Insulinas: TZDs en combinación con insulinas están asociadas con un incremento del riesgo de edema y falla cardíaca, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Pruebas de Laboratorio: Glucosa en sangre y orina, glicohemoglobina y cetonas en orina deben ser monitoreadas frecuentemente.

Interacciones: El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por efecto de otros medicamentos con actividad hiperglucémica tales como, danazol, corticosteroides, simpaticomiméticos beta2 (como ritodrina, salbutamol, terbutalina), somatropina, tiazidas, ciertos medicamentos utilizados para bajar los niveles de lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o tratamiento de sustitución tiroidea.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina o tienen actividad hipoglucémica tales como: agentes antidiabéticos orales, salicilatos (por ejemplo, la aspirina), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotida) y alcohol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en algunos pacientes.

El consumo de cantidades moderadas o grandes de alcohol aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, incrementando el riesgo de prolongar la hipoglucemia

severa, especialmente bajo condiciones acelerantes o cuando las reservas de glucógeno hepático están bajas. Pequeñas cantidades de alcohol consumidas con alimentos usualmente no presentan problemas.

El uso concomitante de cloroquina, quinidina o quinina con insulina puede incrementar la concentración de insulina en sangre, debido a la disminución de la degradación de insulina e incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta a la hipoglucemia mediada por catecolaminas (glicogenólisis y movilización de glucosa).

La pentamidina tiene efectos tóxicos sobre la célula beta pancreática, que resulta en efectos bifásicos sobre la concentración de glucosa.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Humulin es producida por la técnica de ADN recombinante. No se han reportado eventos serios en los estudios de toxicidad subcrónica. Humulin no ha resultado mutagénica en una serie de estudios in vitro y en ensayos de toxicidad genética in vivo.

Embarazo y Lactancia: Si bien la insulina no atraviesa la placenta, sin embargo, la glucosa materna y los anticuerpos insulínicos maternos sí lo hacen, por lo que podrían causar hiperinsulinemia fetal y problemas relacionados como infantes con tiempo gestacional prolongado y macrosomía, resultando en una posible necesidad de inducir parto por cesárea. Adicionalmente, la concentración elevada de glucosa en sangre ocurrida durante las primeras semanas (5-8) de gestación ha sido asociada con una elevada incidencia de anomalías congénitas mayores, y en estadios avanzados de gestación, con incremento de morbilidad y mortalidad.

Es esencial mantener un buen control de la diabetes durante todo el período del embarazo en pacientes que reciben insulina (diabetes gestacional o insulino dependiente). Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Estas pacientes requieren de un cuidadoso monitoreo toda vez que los requerimientos de insulina podrían disminuir luego del parto. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo.

Se desconoce si la insulina se excreta en la leche materna en cantidades significativas o no. Durante la lactancia, las pacientes diabéticas pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Pediatría, adolescencia y geriatría: La terapia con insulina en estos grupos es similar al de otros grupos etáreos.

Hiperglucemia, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar no-cetótico: Puede desarrollarse hiperglucemia, cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar en pacientes que reciben menos insulina de la que necesitan para controlar sus niveles de glucosa en sangre. Esto se puede deber a un incremento en la demanda de insulina por enfermedad o infección, descuido en la dieta, omisión o administración inapropiada de la dosis prescrita de insulina o uso de fármacos que afecta el metabolismo o la sensibilidad a la insulina. Los primeros síntomas de cetoacidosis diabética incluyen glucosuria y cetonuria.

Sed inusual (polidipsia), gasto urinario excesivo (poliuria), pérdida del apetito, fatiga, piel seca, dolor abdominal, náuseas y vómitos y taquipnea compensatoria devienen gradualmente, usualmente dentro de un periodo de algunas horas o días, en conjunción con hiperglucemia y cetonemia. La hiperglucemia no corregida puede causar pérdida de la conciencia, coma hiperosmolar o muerte.

Hipocalemia: La insulina estimula el movimiento del potasio dentro de las células, el cual posiblemente conduzca a una hipocalemia que si se deja sin tratar podría causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Toda vez que la administración intravenosa de insulina tiene un rápido inicio de acción, es necesario poner especial atención a la hipocalemia. Por lo tanto, los niveles de potasio deben ser monitoreados muy estrechamente cuando se administra Humulin R o cualquier otra insulina de administración intravenosa. Tenga cuidado en pacientes con riesgo para hipocalemia (por ejemplo, pacientes que usan fármacos para bajar los niveles de potasio, pacientes que reciben fármacos sensibles a las concentraciones de potasio sérico).

Habilidad para conducir vehículos motorizados o utilizar máquinas:

La utilización de la dosis terapéutica correcta de insulina no posee un efecto conocido sobre la capacidad de manejo o la utilización de maquinaria.

La habilidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar puede estar disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto puede ser riesgoso en situaciones en que estas habilidades son de especial importancia, como conducir un vehículo motorizado u operar una máquina.

Los pacientes deben ser advertidos de tomar las precauciones necesarias para evitar un episodio de hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes incapaces de reconocer los síntomas de la hipoglucemia o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

El uso de este producto puede desencadenar en algunos individuos reacciones alérgicas variables y desarrollo de anticuerpos anti-insulina, con la consecuente resistencia al efecto del producto.

Con la utilización de éste producto debe realizarse un control regular del nivel de glucemia.

El riesgo-beneficio debe ser considerado para los casos de:

- diarrea, gastroparesis, obstrucción intestinal, vómitos y otras condiciones que causen el retardo de la absorción alimentaria
- condiciones que causen hiperglucemia, tales como cambios en las hormonas femeninas, fiebre alta, hiperadrenalismo, infección severa, estrés psicológico e hipertiroidismo
- condiciones que producen hipoglucemia tales como insuficiencia adrenal e insuficiencia pituitaria.

Reacciones adversas:

Generales: Reacciones alérgicas

Piel y apéndices: Rara vez puede observarse Lipoatrofia (depresión a nivel de la piel), Lipodistrofia o Lipohipertrofia (ampliación o engrosamiento del tejido) en el lugar de inyección, edema.

Metabólicos: Hipoglucemia. Resistencia a la insulina.

La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente que un paciente diabético puede sufrir durante la terapia con insulina. La hipoglucemia severa puede llevar a la pérdida de la conciencia y en casos extremos, a la muerte.

Alergia local: Los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de inyección de la insulina. Estos efectos generalmente desaparecen en pocos días a algunas semanas. En algunos casos estas reacciones están relacionadas a otros factores distintos de la insulina como irritantes en el agente limpiador o una técnica de inyección deficiente.

Alergia sistémica: Menos común, pero potencialmente más seria, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede producir erupción cutánea por todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), sibilancia, reducción de la presión arterial (hipotensión), taquicardia o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden amenazar la vida.

Aumento de Peso: Puede ocurrir un aumento de peso con algunas terapias con insulina. Este evento ha sido atribuido al efecto anabólico de la insulina y a la disminución en la glucosuria.

Edema periférico: Una terapia con insulina podría causar retención de sodio y edema, particularmente si el control metabólico pobre previo es mejorado por intensificación de la terapia con insulina.

Interacciones:

El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por efecto de otros medicamentos con actividad hiperglucémica tales como, danazol, corticosteroides, simpaticomiméticos beta2 (como ritodrina, salbutamol, terbutalina), somatropina, tiazidas, ciertos medicamentos utilizados para bajar los niveles de lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o tratamiento de sustitución tiroidea.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina o tienen actividad hipoglucémica tales como: agentes antidiabéticos orales, salicilatos (por ejemplo, la aspirina), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotida) y alcohol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en algunos pacientes.

El consumo de cantidades moderadas o grandes de alcohol aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, incrementando el riesgo de prolongar la hipoglucemia severa, especialmente bajo condiciones acelerantes o cuando las reservas de glucógeno hepático están bajas. Pequeñas cantidades de alcohol consumidas con alimentos usualmente no presentan problemas.

El uso concomitante de cloroquina, quinidina o quinina con insulina puede incrementar la concentración de insulina en sangre, debido a la disminución de la degradación de insulina e incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta a la hipoglucemia mediada por catecolaminas (glicogenólisis y movilización de glucosa).

La pentamidina tiene efectos tóxicos sobre la célula beta pancreática, que resulta en efectos bifásicos sobre la concentración de glucosa.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente. Sin embargo, la dosis subcutánea inicial recomendada para Humulin N y Humulin 70/30 es de 0.5 a 0.8 unidades (UI) por Kg de peso corporal como dosis única o de 0.5 a 1.2 unidades (UI) por Kg de peso corporal por día en dosis divididas.

No deben administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

La administración subcutánea puede realizarse en el antebrazo, muslo, abdomen o glúteos. El sitio de inyección deberá rotarse de manera tal que el mismo sitio no sea utilizado más de una vez por mes para evitar la aparición de trastornos lipodistróficos. Luego de la inyección de Humulin no masajee el sitio de inyección. Los pacientes deberían ser instruídos acerca de las técnicas de inyección adecuadas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario

-Inserto Humulin N cartuchos v 2.0 (07MAY15) CDS 19NOV10

-Inserto Humulin N Kwikpen v1.2 (20OCT11) CDS 19NOV10

-Inserto Humulin N Viales v4.0 (26JUN14) CDS 19NOV10

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un reporte de seguridad postcomercialización que permita concluir que no se han presentado cambios que modifiquen la relación riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.4. KOVALTRY 250, 500, 1000, 2000, 3000

Expediente : 20095495

Radicado : 2015089363

Fecha : 16/07/2015

Interesado : Bayer S.A.

Fabricante : Bayer HealthCare LLC Berkeley, CA

Composición: Cada vial contiene 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI de factor de coagulación VIII producido mediante tecnología de ADN recombinante

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes.

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

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

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Hipersensibilidad:

Hipersensibilidad a la proteína de ratón o de hámster. Con Kovaltry, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto puede contener pequeñas cantidades de proteínas de hámster o de ratón, lo cual, en algunos pacientes, puede causar reacciones alérgicas.

Se debe alertar a los pacientes en cuanto a que la posible presencia de opresión en el pecho, mareos, hipotensión leve y náuseas durante la infusión podría ser un primer signo de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Se debe instituir tratamiento sintomático y terapia para la hipersensibilidad, según sea apropiado. Si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/infusión se debe suspender de inmediato. En caso de anafilaxia, se deben observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores generalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la acción procoagulante del

factor VIII, la cual 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; este riesgo alcanza su punto más alto durante los primeros 20 días de exposición, y se correlaciona también con otros factores genéticos y ambientales. En casos infrecuentes es posible que se desarrollen inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, se debe monitorear estrechamente el desarrollo de inhibidores en todos los pacientes que reciben tratamiento con productos que contengan el factor de coagulación VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes.

Infecciones relacionadas con el catéter:

Posiblemente se observen infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (*central venous access devices*, CVAD). Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

Trastorno cardiovascular:

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Debido a lo infrecuente de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, únicamente se debe emplear el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Reacciones adversas:

Eventos adversos:

Resumen del perfil de seguridad:

Un total de 193 pacientes constituyeron la población de seguridad en los tres estudios de fase III, LEO I, LEO II y LEO kids parte A.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas se relacionaron con posibles reacciones de hipersensibilidad, que incluyen cefalea (7.3 %), pirexia (4.1 %), prurito (3.1 %), erupción (2.6 %) y molestia abdominal (1.6 %).

Lista tabulada de reacciones adversas:

La tabla que se presenta a continuación observa la clase de sistema u órgano (system organ classification, SOC) y nivel de término preferido del Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clase de sistema u órgano (SOC). Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10\ 000$).

Lista tabulada de reacciones adversas

Estándar del MedDRA Clase de sistema u órgano	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	
Trastornos cardiacos	Palpitación, taquicardia sinusal	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, dispepsia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, molestia torácica, Reacciones en el lugar de inyección *	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción**, dermatitis alérgica	Urticaria
Trastornos vasculares		Rubor

*incluye extravasación y hematoma en el lugar de la inyección, y dolor, prurito e hinchazón en el lugar de la infusión

** incluye erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Inmunogenicidad:

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP). Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1 %) y exposición previa a concentrados de factor VIII ≥ 50 DE, no se produjo ningún caso de inhibidor.

El ensayo clínico en pacientes no tratados previamente (*previously untreated patients*, PUPs) se encuentra en curso. En el momento de la solicitud de autorización de comercialización (*marketing authorization application*, MAA), 9 pacientes habían recibido tratamiento, un paciente desarrolló un inhibidor clínicamente relevante (título alto).

Interacciones:

No se han reportado interacciones de productos que contengan factor de coagulación VIII con otros productos medicinales.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

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

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kovaltry de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar la hemorragia después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante pruebas de laboratorio apropiadas. Cuando está presente un inhibidor, la dosis requerida de Kovaltry es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

Tratamiento a demanda:

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) × incremento deseado del factor VIII (% o UI/dl) × reciprocidad de la recuperación observada.
La dosis única usual es de 10 a 30 UI/kg de peso corporal. Se recomiendan dosis más altas para hemorragias graves o potencialmente mortales.

En el caso de los sujetos con una recuperación inferior a 2 (que puede ocurrir, p. ej., en niños pequeños), pueden ser necesarias dosis más altas.

Tratamiento profiláctico para pacientes adolescentes y adultos:

Para la profilaxis a largo plazo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal dos o tres veces por semana. En algunos casos, sobre todo en los pacientes de menor edad, pueden utilizarse intervalos más cortos entre dosis o dosis más altas.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

El uso de Kovaltry es apropiado para pacientes pediátricos. Se han hecho estudios de seguridad y eficacia en niños de 0-12 años de edad. Las dosis recomendadas para profilaxis son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, de acuerdo con las necesidades individuales. En el caso de los pacientes pediátricos de más de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

Vía de Administración: Intravenoso

Condición de Venta: Uso Institucional/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 CCPI / Versión 01 / 30 julio 2014
- Información para prescribir CCDS/Versión 01/30 de julio de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se debe ampliar la información sobre el desarrollo del sistema de expresión, de producción y caracterización (molecular fisicoquímica y biológica).

Adicionalmente, la Sala considera que se deben explicar las razones por las cuales no se realizaron estudios comparativos con el producto Kogenate FS

3.1.3.5. NAGLAZYME®

Expediente : 20015719
Radicado : 2015090769
Fecha : 15/07/2015
Interesado : BioMarin Colombia Ltda
Fabricante : Biomarin Pharmaceutical INC

Composición: Cada Vial contiene 5 mg de galsulfasa / 5 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para casos de terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy). Igual que sucede con todas las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, reviste especial importancia, particularmente en las formas graves de la enfermedad, que el tratamiento se inicie lo antes posible, antes de la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles.

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

Precauciones y Advertencias:

Anafilaxia y reacciones alérgicas:

Se han observado casos de anafilaxia y reacciones alérgicas graves durante y hasta 24 horas después de la infusión de Naglazyme. Algunas de las reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron anafilaxia, choque, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema laríngeo e hipotensión. Si sobrevienen anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves, se deberá suspender de inmediato Naglazyme, e iniciar el

tratamiento médico pertinente. En pacientes que han experimentado anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves durante la infusión de Naglazyme, se deberá tener precaución al volver a iniciar el tratamiento; deberá disponerse de personal adecuadamente entrenado y equipado para la reanimación de emergencia (incluida epinefrina) durante la infusión.

Reacciones mediadas por la inmunidad:

Se han observado reacciones mediadas por complejos inmunes de Tipo III, incluida la glomerulonefritis membranosa, con Naglazyme, al igual que con otras terapias de reemplazo enzimático. Si sobrevienen reacciones mediadas por la inmunidad, se deberá considerar la suspensión de la administración de Naglazyme, e iniciar el tratamiento médico pertinente. Se deberá sopesar los riesgos y beneficios de volver a administrar Naglazyme después de una reacción mediada por la inmunidad. A algunos pacientes se les ha vuelto a administrar Naglazyme con éxito y continúan en tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda:

Se deberá tener precaución cuando se administra Naglazyme a pacientes susceptibles a sobrecarga de volumen de fluido; como en pacientes que pesan 20 kg o menos, pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente, o pacientes con compromiso de la función cardíaca o respiratoria, porque puede sobrevenir una insuficiencia cardíaca congestiva. Debe haber medidas de soporte médico y de monitorización disponibles durante la infusión de Naglazyme y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados con base en las necesidades individuales del paciente.

Complicaciones respiratorias agudas asociadas con la administración:

La apnea del sueño es frecuente en pacientes con MPS VI y la premedicación con antihistamínicos puede elevar el riesgo de episodios apnéicos. La evaluación de la permeabilidad de la vía aérea debe ser considerada antes de la iniciación del tratamiento. Los pacientes que usan oxígeno suplementario o presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) durante el sueño deben tener estos tratamientos a mano durante la infusión en el evento de que sobrevenga una reacción a la infusión, o somnolencia/sueño profundo inducido por el uso de antihistamínicos.

Debe considerarse retardar las infusiones de Naglazyme en pacientes que presentan una enfermedad febril o respiratoria aguda a causa de la posibilidad de compromiso respiratorio agudo durante la infusión de Naglazyme.

Reacciones a la infusión:

A causa de las posibles reacciones a la infusión, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. A pesar de la premedicación habitual con antihistamínicos, se han producido reacciones a la infusión, algunas de ellas graves, en 33 de 59 (56%) pacientes tratados con Naglazyme. Algunas reacciones adversas serias durante infusión incluyeron edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angioedema y reacción anafilactoide. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, dolor torácico, erupción cutánea, disnea, apnea, edema laríngeo y conjuntivitis.

Los síntomas más frecuentes de reacciones a la infusión relacionadas con el medicamento fueron pirexia, escalofríos, erupción cutánea, urticaria, disnea, náusea, vómito, prurito, eritema, dolor abdominal, hipertensión y cefalea. También se informaron casos de dificultad respiratoria, dolor torácico, hipotensión, angioedema, conjuntivitis, temblor y tos. Las reacciones a la infusión comenzaron desde la Semana 1 y hasta la Semana 146 de tratamiento con Naglazyme. Veintitrés de 33 pacientes (70%) experimentaron reacciones recurrentes a la infusión durante múltiples infusiones aunque no siempre en semanas consecutivas.

Los síntomas casi siempre se redujeron haciendo más lenta o interrumpiendo temporalmente la infusión y con la administración adicional de antihistamínicos, antipiréticos y en ocasiones corticosteroides. La mayoría de los pacientes pudieron llevar a término sus infusiones. Las infusiones subsiguientes fueron manejadas con una velocidad más lenta de administración de Naglazyme, tratamiento con antihistamínicos profilácticos adicionales y, en el evento de una reacción más grave, tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Si se presentan reacciones graves a la infusión, suspenda de inmediato la infusión de Naglazyme e inicie el tratamiento pertinente. Se deben ponderar los riesgos y beneficios de volver a administrar Naglazyme después de una reacción grave.

No se identificaron factores que predispongan a los pacientes a reacciones a la infusión. No hubo asociación entre la gravedad de las reacciones a la infusión y el título de anticuerpos anti-galsulfasa.

Compresión de la médula espinal/cervical:

Compresión de la médula espinal/cervical (SCC) con mielopatía como resultado, es una complicación seria y conocida de la MPS VI. En el desarrollo normal de la enfermedad, se espera que se presente SCC, incluso en pacientes en tratamiento con Naglazyme. Ha habido reportes post-comercialización de pacientes en tratamiento con Naglazyme, que han experimentado el desarrollo o agravamiento de SCC, requiriendo cirugía de descompresión. Se deben monitorear los signos y síntomas de compresión de la médula espinal/cervical (incluyendo dolor de espalda, parálisis de las extremidades por

debajo del nivel de compresión, incontinencia urinaria y fecal) en pacientes con MPS VI y suministrar el cuidado clínico apropiado.

Reacciones adversas:

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse de forma directa con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El Naglazyme fue estudiado en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en el cual 19 pacientes recibieron infusiones semanales de 1 mg/kg de Naglazyme y 20 pacientes recibieron placebo; de los 39 pacientes 66% eran de sexo femenino y 62% eran de raza blanca, no hispanos. Los pacientes tenían edades de 5 a 29 años. Los pacientes tratados con Naglazyme eran cerca de 3 años mayores que los pacientes tratados con placebo (edad promedio 13,7 años frente a 10,7 años, respectivamente).

Las reacciones adversas serias experimentadas en este estudio incluyen apnea, pirexia y dificultad respiratoria. Las reacciones adversas graves incluyen dolor torácico, disnea, edema laríngeo y conjuntivitis. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión.

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas que sobrevivieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo tratado con Naglazyme que en el grupo tratado con placebo.

Término preferido del MedDRA	NAGLAZYME (n = 19)	Placebo (n = 20*)
	No. Pacientes (%)	No. Pacientes (%)
Todos	19 (100)	20 (100)
Dolor abdominal	9 (47)	7 (35)
Dolor de oído	8 (42)	4 (20)
Artralgia	8 (42)	5 (25)
Dolor	6 (32)	1 (5)
Conjuntivitis	4 (21)	0
Disnea	4 (21)	2 (10)
Erupción cutánea	4 (21)	2 (10)
Escalofríos	4 (21)	0
Dolor torácico	3 (16)	1 (5)

Faringitis	2 (11)	0
Arreflexia	2 (11)	0
Opacidad de la cornea	2 (11)	0
Gastroenteritis	2 (11)	0
Hipertensión	2 (11)	0
Malestar general	2 (11)	0
Congestión nasal	2 (11)	0
Hernia umbilical	2 (11)	0
Deterioro de la audición	2 (11)	0
*Uno de los 20 pacientes en el grupo de placebo abandonó el estudio después de la infusión de la Semana 4		

Interacciones: No se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa.

Dosificación y Grupo Etario: El régimen de dosificación recomendado de Naglazyme es de 1 mg por kg de peso corporal administrado una vez a la semana en infusión intravenosa.

Se recomienda dar premedicación con antihistamínicos con o sin antipiréticos 30 a 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

El volumen total de la infusión deberá administrarse en un tiempo no menor de 4 horas. Naglazyme debe diluirse con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 250 mL y administrarse en infusión intravenosa controlada con bomba de infusión. La velocidad de infusión inicial debe ser de 6 mL por hora durante la primera hora. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad de infusión se puede aumentar hasta 80 mL por hora durante las 3 horas restantes. El tiempo de infusión se puede prolongar hasta 20 horas si sobrevienen reacciones a la infusión.

En pacientes que pesen menos de 20 kg y los que son susceptibles a sobrecargas de volumen de fluido, los médicos pueden considerar diluir Naglazyme en un volumen de 100 mL. La velocidad de infusión (mL por hora) debe reducirse de manera que la duración total de la infusión sigue siendo no menor de 4 horas.

Cada vial de Naglazyme proporciona 5 mg de galsulfasa (expresada como contenido de proteína) en 5 mL de solución y es para un solo uso. El vial no se debe usar más de una vez. La solución concentrada para infusión se tiene que diluir con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, usando técnica aséptica. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras. No hay información sobre la compatibilidad de Naglazyme diluido con los recipientes de vidrio.

Vía de Administración: Intravenosa

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Condición de Venta: Venta bajo 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 para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.
- Inserto versión 4.0 de 2015.

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: Está indicado para casos de terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy). Igual que sucede con todas las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, reviste especial importancia, particularmente en las formas graves de la enfermedad, que el tratamiento se inicie lo antes posible, antes de la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles.

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

Precauciones y Advertencias:

Anafilaxia y reacciones alérgicas:

Se han observado casos de anafilaxia y reacciones alérgicas graves durante y hasta 24 horas después de la infusión de Naglazyme. Algunas de las reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron anafilaxia, choque, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema laríngeo e hipotensión. Si sobrevienen anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves, se deberá suspender de inmediato Naglazyme, e iniciar el tratamiento médico pertinente. En pacientes que han experimentado anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves durante la

infusión de Naglazyme, se deberá tener precaución al volver a iniciar el tratamiento; deberá disponerse de personal adecuadamente entrenado y equipado para la reanimación de emergencia (incluida epinefrina) durante la infusión.

Reacciones mediadas por la inmunidad:

Se han observado reacciones mediadas por complejos inmunes de Tipo III, incluida la glomerulonefritis membranosa, con Naglazyme, al igual que con otras terapias de reemplazo enzimático. Si sobrevienen reacciones mediadas por la inmunidad, se deberá considerar la suspensión de la administración de Naglazyme, e iniciar el tratamiento médico pertinente. Se deberá sopesar los riesgos y beneficios de volver a administrar Naglazyme después de una reacción mediada por la inmunidad. A algunos pacientes se les ha vuelto a administrar Naglazyme con éxito y continúan en tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda:

Se deberá tener precaución cuando se administra Naglazyme a pacientes susceptibles a sobrecarga de volumen de fluido; como en pacientes que pesan 20 kg o menos, pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente, o pacientes con compromiso de la función cardíaca o respiratoria, porque puede sobrevenir una insuficiencia cardíaca congestiva. Debe haber medidas de soporte médico y de monitorización disponibles durante la infusión de Naglazyme y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados con base en las necesidades individuales del paciente.

Complicaciones respiratorias agudas asociadas con la administración:

La apnea del sueño es frecuente en pacientes con MPS VI y la premedicación con antihistamínicos puede elevar el riesgo de episodios apnéicos. La evaluación de la permeabilidad de la vía aérea debe ser considerada antes de la iniciación del tratamiento. Los pacientes que usan oxígeno suplementario o presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) durante el sueño deben tener estos tratamientos a mano durante la infusión en el evento de que sobrevenga una reacción a la infusión, o somnolencia/sueño profundo inducido por el uso de antihistamínicos. Debe considerarse retardar las infusiones de Naglazyme en pacientes que presentan una enfermedad febril o respiratoria aguda a causa de la posibilidad de compromiso respiratorio agudo durante la infusión de Naglazyme.

Reacciones a la infusión:

A causa de las posibles reacciones a la infusión, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. A pesar de la premedicación habitual con antihistamínicos, se han producido reacciones a la infusión, algunas de ellas graves, en 33 de 59 (56%) pacientes tratados con Naglazyme. Algunas reacciones adversas serias durante infusión incluyeron edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angioedema y reacción anafilactoide. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, dolor torácico, erupción cutánea, disnea, apnea, edema laríngeo y conjuntivitis.

Los síntomas más frecuentes de reacciones a la infusión relacionadas con el medicamento fueron pirexia, escalofríos, erupción cutánea, urticaria, disnea, náusea, vómito, prurito, eritema, dolor abdominal, hipertensión y cefalea. También se informaron casos de dificultad respiratoria, dolor torácico, hipotensión, angioedema, conjuntivitis, temblor y tos. Las reacciones a la infusión comenzaron desde la Semana 1 y hasta la Semana 146 de tratamiento con Naglazyme. Veintitrés de 33 pacientes (70%) experimentaron reacciones recurrentes a la infusión durante múltiples infusiones aunque no siempre en semanas consecutivas.

Los síntomas casi siempre se redujeron haciendo más lenta o interrumpiendo temporalmente la infusión y con la administración adicional de antihistamínicos, antipiréticos y en ocasiones corticosteroides. La mayoría de los pacientes pudieron llevar a término sus infusiones. Las infusiones subsiguientes fueron manejadas con una velocidad más lenta de administración de Naglazyme, tratamiento con antihistamínicos profilácticos adicionales y, en el evento de una reacción más grave, tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Si se presentan reacciones graves a la infusión, suspenda de inmediato la infusión de Naglazyme e inicie el tratamiento pertinente. Se deben ponderar los riesgos y beneficios de volver a administrar Naglazyme después de una reacción grave.

No se identificaron factores que predispongan a los pacientes a reacciones a la infusión. No hubo asociación entre la gravedad de las reacciones a la infusión y el título de anticuerpos anti-galsulfasa.

Compresión de la médula espinal/cervical:

Compresión de la médula espinal/cervical (SCC) con mielopatía como resultado, es una complicación seria y conocida de la MPS VI. En el desarrollo normal de la enfermedad, se espera que se presente SCC, incluso en pacientes en tratamiento con Naglazyme. Ha habido reportes post-comercialización de pacientes en tratamiento con Naglazyme, que han experimentado el desarrollo o agravamiento

de SCC, requiriendo cirugía de descompresión. Se deben monitorear los signos y síntomas de compresión de la médula espinal/cervical (incluyendo dolor de espalda, parálisis de las extremidades por debajo del nivel de compresión, incontinencia urinaria y fecal) en pacientes con MPS VI y suministrar el cuidado clínico apropiado.

Reacciones adversas:

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse de forma directa con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El Naglazyme fue estudiado en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en el cual 19 pacientes recibieron infusiones semanales de 1 mg/kg de Naglazyme y 20 pacientes recibieron placebo; de los 39 pacientes 66% eran de sexo femenino y 62% eran de raza blanca, no hispanos. Los pacientes tenían edades de 5 a 29 años. Los pacientes tratados con Naglazyme eran cerca de 3 años mayores que los pacientes tratados con placebo (edad promedio 13,7 años frente a 10,7 años, respectivamente).

Las reacciones adversas serias experimentadas en este estudio incluyen apnea, pirexia y dificultad respiratoria. Las reacciones adversas graves incluyen dolor torácico, disnea, edema laríngeo y conjuntivitis. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión.

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas que sobrevinieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo tratado con Naglazyme que en el grupo tratado con placebo.

Término preferido del MedDRA	NAGLAZYME (n = 19)	Placebo (n = 20*)
	No. Pacientes (%)	No. Pacientes (%)
Todos	19 (100)	20 (100)
Dolor abdominal	9 (47)	7 (35)
Dolor de oído	8 (42)	4 (20)
Artralgia	8 (42)	5 (25)
Dolor	6 (32)	1 (5)
Conjuntivitis	4 (21)	0
Disnea	4 (21)	2 (10)
Erupción cutánea	4 (21)	2 (10)

Escalofríos	4 (21)	0
Dolor torácico	3 (16)	1 (5)
Faringitis	2 (11)	0
Arreflexia	2 (11)	0
Opacidad de la cornea	2 (11)	0
Gastroenteritis	2 (11)	0
Hipertensión	2 (11)	0
Malestar general	2 (11)	0
Congestión nasal	2 (11)	0
Hernia umbilical	2 (11)	0
Deterioro de la audición	2 (11)	0
*Uno de los 20 pacientes en el grupo de placebo abandonó el estudio después de la infusión de la Semana 4		

Interacciones: No se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa.

Dosificación y Grupo Etario: El régimen de dosificación recomendado de Naglazyme es de 1 mg por kg de peso corporal administrado una vez a la semana en infusión intravenosa.

Se recomienda dar premedicación con antihistamínicos con o sin antipiréticos 30 a 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

El volumen total de la infusión deberá administrarse en un tiempo no menor de 4 horas. Naglazyme debe diluirse con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 250 mL y administrarse en infusión intravenosa controlada con bomba de infusión. La velocidad de infusión inicial debe ser de 6 mL por hora durante la primera hora. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad de infusión se puede aumentar hasta 80 mL por hora durante las 3 horas restantes. El tiempo de infusión se puede prolongar hasta 20 horas si sobrevienen reacciones a la infusión.

En pacientes que pesen menos de 20 kg y los que son susceptibles a sobrecargas de volumen de fluido, los médicos pueden considerar diluir Naglazyme en un volumen de 100 mL. La velocidad de infusión (mL por hora) debe reducirse de manera que la duración total de la infusión sigue siendo no menor de 4 horas.

Cada vial de Naglazyme proporciona 5 mg de galsulfasa (expresada como contenido de proteína) en 5 mL de solución y es para un solo uso. El vial no se debe usar más de una vez. La solución concentrada para infusión se tiene que diluir con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, usando técnica aséptica. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de

infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras. No hay información sobre la compatibilidad de Naglazyme diluido con los recipientes de vidrio.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 4.0 de 2015, para el producto de la referencia.

3.1.3.6. THYMOGAM®

Expediente : 20024740
Radicado : 2015091254
Fecha : 16/07/2015
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
Fabricante : Bharat Serums And Vaccines Limited

Composición: Inmunoglobulina antitimocítica equina 250 mg/5 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de anemia aplásica moderada o severa en pacientes que no son adecuados para tratamiento con trasplante de médula ósea.
- Profilaxis y tratamiento de episodios de rechazo en el trasplante de órganos

Contraindicaciones:

Reacción de anafilaxia a este medicamento o a otro preparado de gammaglobulina equina.

Precauciones y Advertencias:

Debe ser utilizado por médicos o personal de salud con experiencia en terapia inmunosupresora en sitios de atención.

Se debe suspender su uso si se presenta trombocitopenia o leucopenia severa que no remitan.

Reacciones adversas:

- **Transplante renal:** La experiencia clínica principal con inmunoglobulina antitimocítica equina, ha sido en pacientes de aloinjerto renal, que recibían concurrentemente tratamiento inmunosupresor estándar. En estos pacientes, los investigadores han reportado más frecuentemente fiebre, escalofríos, leucopenia, trombocitopenia, artralgia y reacciones dermatológicas, tales como erupción cutánea, urticaria, ronchas, eritema y prurito.
- **Anemia aplástica:** Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes incluidos en estudios de anemia aplástica fueron: fiebre, escalofríos, erupciones en la piel, artralgias y trombocitopenia. En pacientes con anemia aplásica y otras anormalidades hematológicas, que recibieron inmunoglobulina antitimocítica equina, se observaron resultados anormales de la función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina) y de la función renal (creatinina sérica). En algunos ensayos, se han reportado hallazgos clínicos y de laboratorio, de la enfermedad del suero.
- **Otras reacciones reportadas son:** dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, hipotensión, sudoración nocturna, estomatitis, dolor de pecho, dolor de espalda, dolor en el sitio de infusión, fístula y tromboflebitis periférica. Las reacciones raramente reportadas son: edema periorbital, agitación, mareo, debilidad o desmayos, malestar general, dolor epigástrico o hipo, laringoespasma, parestesia, linfadenopatía, infección, dehiscencia de la herida, hiperglucemia, hipertensión, edema, edema pulmonar, derrame pleural, taquicardia, convulsiones, anafilaxis, obstrucción de la vena ilíaca, trombosis de la arteria renal, proteinuria y necrosis epidérmica tóxica.

Interacciones: Cuando se están reduciendo las dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores, pueden aparecer algunas reacciones a Thymogam previamente enmascarados. En tales circunstancias, observe a los pacientes con especial cuidado durante la terapia con Thymogam.

Dosificación y Grupo Etario:

Anemia Aplástica:

La dosificación recomendada para el tratamiento de la Anemia Aplástica es de 10 a 20 mg/kg por día, por 8-14 días, seguida por terapia de días alternos, por un total de 21 dosis. Los pacientes deben monitorearse continuamente para vigilar el surgimiento de

una trombocitopenia. Cuando se administra con un régimen de cuidados de apoyo, puede inducir una remisión hematológica de parcial a completa.

Receptores de injertos Renales halógenos:

Los receptores adultos de injertos renales halógenos han recibido de 10 a 30 mg/kg de peso corporal x día, y los pocos niños que fueron estudiados recibieron una dosis de 5 a 25 mg/kg por día.

En el tratamiento de rechazo:

La dosificación recomendada en adultos es de 10 a 15 mg/kg diarios por 14 días, seguidos por una terapia de días alternados por 14 días más, llevando el número total de dosis a 21 dosis en 28 días. Inicie la terapia al momento de diagnosticar el primer episodio de rechazo. Para demorar el inicio del primer episodio de rechazo, comience la terapia dentro de las 24 horas anteriores o posteriores al trasplante.

Thymogam puede utilizarse también concomitantemente con azatioprina y corticosteroides, los cuales se usan también para suprimir la respuesta inmunológica.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Información para prescribir version 1/ julio 16 de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un reporte de seguridad postcomercialización que permita concluir que no se han presentado cambios que modifiquen la relación riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.7. NEUPOGEN® 30 MU/0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19906434
 Radicado : 2015091947
 Fecha : 17/07/2015
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 30 MU (millones de unidades) equivalente a 300 mcg de filgrastim, en 0.5 mL (0,6mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

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

Precauciones y Advertencias:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Neupogen, tanto con tratamientos iniciales o subsecuentes. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas:

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Otras precauciones especiales:

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo. Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa precargada:

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer:

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis:

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 $\mu g/kg/día$). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente la cuenta de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si la cuenta leucocitaria supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen para movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si la cuenta de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia:

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente la cuenta plaquetaria y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales:

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica:

Movilización:

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe de realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos:

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de células progenitoras hematopoyéticas como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, si resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras:

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^9$ célula CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células hematopoyéticas:

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, la cuenta de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están $< 75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si la cuenta de leucocitos es $> 70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donadores y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas movilizadas con Neupogen:

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG:

Biometría hemática:

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. La cuenta plaquetaria debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con una cuenta de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente la cuenta celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico:

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y cuenta de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes con neutropenia crónica grave incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y

citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales:

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. 31% de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH:

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

Biometría hemática:

La cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en la cuenta de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria de la CAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que la CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en la CAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores:

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica:

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes:

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes:

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa precargada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), debería registrarse claramente en el expediente del paciente la marca comercial del producto administrado.

Reacciones adversas:

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer:

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Neupogen no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos estudios clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo), estreñimiento y dolor.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los estudios clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de disestrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser fatales.

Tras la administración de filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o en la administración de dosis subsecuentes. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras la re-exposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Neupogen en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o rasgos de anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos:

Se han notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

La exacerbación de síntomas de artritis se ha observado con baja frecuencia.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$) en 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en 35% de los donantes después de la administración de filgrastim y de los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG:

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Neupogen y ocurriendo típicamente en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el sitio de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH:

La esplenomegalia se reportó relacionada al tratamiento con Neupogen en $< 3\%$ de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la evaluación física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno debió someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA la presentan en una variedad de grados, no está clara su relación con el tratamiento con Neupogen.

Población pediátrica:

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor músculo-esquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales:

Uso geriátrico:

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

Pacientes pediátricos con NCG:

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Neupogen. La frecuencia se estima como “frecuente” con base a los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con G-CSF (por sus siglas en inglés), Factor estimulante de las colonias de granulocitos) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis

deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo del progenitor hematopoyético pueda realizarse correctamente.

Quimioterapia citotóxica:

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 μ g)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 μ g/m²/día (4,0 a 8,4 μ g/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para la cuenta de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en la cuenta de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10 μ g)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en la cuenta de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Cuenta absoluta de neutrófilos (CAN)	Ajuste de la dosis de Neupogen
$> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos	Disminuir a $0,5 \text{ MU (} 5 \mu\text{g)}/\text{kg}/\text{día}$
Si la CAN permanece $> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a $< 1,0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, ajustar la dosis según los pasos arriba indicados.	

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

Para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPC's por sus siglas en inglés) en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablative seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas periféricas:

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas, cuando se utiliza solo, es de $1,0 \text{ MU (} 10 \mu\text{g)}/\text{kg}/\text{día}$ durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucocitaféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar células progenitoras hematopoyéticas tras una quimioterapia mielosupresora, es de $0,5 \text{ MU (} 5 \mu\text{g)}/\text{kg}/\text{día}$, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de cuenta de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido en que la cuenta de neutrófilos aumenta desde $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Para la movilización de células hematopoyéticas en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas periféricas:

Para la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de $1,0 \text{ MU (} 10 \mu\text{g)}/\text{kg}/\text{día}$ durante 4 ó 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4×10^6 células $\text{CD}34^+/\text{kg}$ de peso del receptor.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG):

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de $1,2 \text{ MU (} 12 \text{ mcg)}/\text{kg}/\text{día}$, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que la cuenta de neutrófilos se establezca por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener una cuenta de neutrófilos adecuada. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

En pacientes con infección por VIH:

Para corregir la neutropenia

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en un tiempo mediano de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con la CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener la $CAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener la $CAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Ancianos:

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos y estudios especiales no se han realizado en este grupo, por lo tanto, recomendaciones específicas de posología no pueden establecerse

Pacientes con insuficiencia renal:

El ajuste de dosis no es recomendado en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la Neutropenia Crónica Grave (NCG) y cáncer:

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

Vía de Administración: Inyección subcutánea infusión intravenosa, Infusión 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 para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto versión 2.0 de julio de 2015
- Información para prescribir versión 2.0 de julio de 2015

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:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

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

Precauciones y Advertencias:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Neupogen, tanto con tratamientos iniciales o subsecuentes. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas:

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Otras precauciones especiales:

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo. Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa precargada:

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer:

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis:

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente la cuenta de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si la cuenta leucocitaria supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen para movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si la cuenta de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia:

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar

periódicamente la cuenta plaquetaria y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales:

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica:

Movilización:

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las

cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe de realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos:

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de células progenitoras hematopoyéticas como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, si resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras:

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^9$ célula CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células hematopoyéticas:

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, la cuenta de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están $< 75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si la cuenta de leucocitos es $> 70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donadores y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas movilizadas con Neupogen:

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG:

Biometría hemática:

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. La cuenta plaquetaria debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con una cuenta de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente la cuenta celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico:

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y cuenta de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes con neutropenia crónica grave incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales:

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. 31% de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH:

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

Biometría hemática:

La cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en la cuenta de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria de la CAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que la CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la

administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en la CAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores:

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica:

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes:

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes:

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa precargada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer:

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Neupogen no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos estudios clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo), estreñimiento y dolor.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los estudios clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de disestrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser fatales.

Tras la administración de filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En estudios clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o en la administración de dosis subsecuentes. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras la re-exposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Neupogen en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o rasgos de anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas en donantes sanos:

Se han notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

La exacerbación de síntomas de artritis se ha observado con baja frecuencia.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$) en 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en 35% de los donantes después de la administración de filgrastim y de los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG:

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Neupogen y ocurriendo típicamente en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el sitio de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH:

La esplenomegalia se reportó relacionada al tratamiento con Neupogen en < 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la evaluación física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno debió someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA la presentan en una variedad de grados, no está clara su relación con el tratamiento con Neupogen.

Población pediátrica:

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor músculo-esquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales:

Uso geriátrico:

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han

identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

Pacientes pediátricos con NCG:

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Neupogen. La frecuencia se estima como “frecuente” con base a los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5- Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con G-CSF (por sus siglas en inglés), Factor estimulante de las colonias de granulocitos) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo del progenitor hematopoyético pueda realizarse correctamente.

Quimioterapia citotóxica:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes de finalizada la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m²/día (4,0 a 8,4 µg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para la cuenta de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en la cuenta de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en la cuenta de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Cuenta absoluta de neutrófilos (CAN)	Ajuste de la dosis de Neupogen
> 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 µg)/kg/día
Si la CAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /L durante el tratamiento, ajustar la dosis según los pasos arriba indicados.	

CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPC's por sus siglas en inglés) en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas periféricas:

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucocitaféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar células progenitoras hematopoyéticas tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de cuenta de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido en que la cuenta de neutrófilos aumenta desde $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Para la movilización de células hematopoyéticas en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas periféricas:

Para la movilización de células hematopoyéticas en sangre periférica en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1.0 MU (10 µg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG):

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que la cuenta de neutrófilos se establezca por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener una cuenta de neutrófilos adecuada. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

En pacientes con infección por VIH:

Para corregir la neutropenia

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en un tiempo mediano de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con la CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener la $CAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener la $CAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Ancianos:

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos y estudios especiales no se han realizado en este grupo, por lo tanto, recomendaciones específicas de posología no pueden establecerse

Pacientes con insuficiencia renal:

El ajuste de dosis no es recomendado en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la Neutropenia Crónica Grave (NCG) y cáncer:

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

Vía de Administración: Inyección subcutánea infusión intravenosa, Infusión subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe retirar de las precauciones y advertencias, del inserto y la información para prescribir la frase “Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), debería registrarse claramente en el expediente del paciente la marca comercial del producto administrado”

**3.1.3.8. ELONVA® 100 µg/0.5 mL. SOLUCION PARA INYECCION
ELONVA® 150 µg /0.5 mL. SOLUCION PARA INYECCION**

Expediente : 20018731/ 20018732

Radicado : 2015089717

Fecha : 14/07/2015

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición: Cada jeringa prellenada (0,5 mL) contiene 100 y 150 µg de corifolitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos y embarazo en mujeres que participan en programas de reproducción asistida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier otro de los excipientes.

Tumores de ovario, seno, útero, pituitaria o hipotálamo.

Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida/diagnosticada.

Falla ovárica primaria.

Quistes ováricos u ovarios agrandados.

Historia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS).

Un ciclo COS previo que resultó en más de 30 folículos ≥ 11 mm medidos por examen de ultrasonido.

Un recuento de folículo antral basal > 20 .

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo.

Embarazo

Síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés)

Precauciones y Advertencias:

Evaluación de la infertilidad antes de iniciar el tratamiento:

Antes de iniciar el tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada según lo apropiado. En particular, se debe evaluar si la mujer presenta hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, ante los cuales debe ser prescrito un tratamiento específico apropiado.

Las condiciones médicas que contraindiquen el embarazo también deben ser evaluadas antes de iniciar el tratamiento con Elonva®.

Dosificación durante el ciclo de estimulación

Elonva® es propuesto para una sola inyección subcutánea únicamente. Inyecciones adicionales de Elonva® no deben ser administradas dentro del mismo ciclo de tratamiento.

Después de la administración de Elonva®, no se debe administrar productos adicionales que contengan FSH.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la tasa de eliminación de corifolitropina alfa podría estar reducida. Por lo tanto, el uso de Elonva® en estas mujeres no es recomendado.

No recomendado con un Protocolo GnRH Agonista

Existen datos limitados en el uso de Elonva® en combinación con un agonista de GnRH. Por lo tanto, el uso de Elonva® no es recomendado en combinación con un agonista de GnRH.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto al agrandamiento ovárico sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del OHSS leve a moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento leve a moderado de ovarios y quistes ováricos. El OHSS severo puede amenazar la vida. Los signos y síntomas del OHSS severo son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anomalías hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso y arterial pueden ocurrir en asociación con el OHSS. Alteraciones transitorias de pruebas de función hepática que sugieran disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia de hígado también se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

OHSS puede ser ocasionado por la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por embarazo (hCG endógeno). El OHSS temprano ocurre usualmente dentro de los 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado con una excesiva respuesta ovárica a la estimulación de la gonadotropina. El OHSS tardío ocurre más de 10 días después de la administración de hCG, como una consecuencia de los cambios hormonales con el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, las pacientes deben ser monitoreadas durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos para una alta respuesta ovárica pueden estar especialmente predispuestas al desarrollo de OHSS durante o tras el tratamiento con Elonva®. Para mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo son solo parcialmente conocidos, una observación estrecha para signos y síntomas tempranos de OHSS es recomendada.

Para reducir el riesgo del OHSS, evaluaciones ultrasonográficas del desarrollo folicular y/o determinación de los niveles de estradiol séricos deben realizarse antes del tratamiento y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol puede ser útil. En ART, existe un riesgo aumentado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total, se recomienda retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, las siguientes medidas pueden ser consideradas para reducir el riesgo de OHSS: retener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días (inercia); retener hCG y cancelar el ciclo de tratamiento; administrar una dosis menor a 10.000 UI de hCG urinaria para desencadenar la maduración de oocito final, por ejemplo, 5.000 UI de hCG urinaria o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinaria); cancelar la transferencia de embriones frescos y criopreservar embriones;

Evitar la administración de hCG para soporte de la fase lútea.

La adherencia a la dosis y régimen de tratamiento de Elonva® recomendado y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica es importante para reducir el riesgo del OHSS. Si se desarrolla OHSS, el manejo estándar y apropiado de OHSS debe ser implementado y seguido.

Torsión Ovárica:

Ha sido reportada torsión ovárica después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva®. Esto puede estar relacionado con otras condiciones, tal como el OHSS, embarazo, cirugías abdominales previas, historia pasada de torsión ovárica, y quistes ováricos previos o actuales. El daño al ovario debido a un suministro de sangre reducido puede ser limitado por un diagnóstico temprano y detorsión inmediata.

Embarazos y nacimientos Múltiples:

Embarazos y nacimientos múltiples han sido reportados para todos los tratamientos de gonadotropina, incluyendo Elonva®. A la mujer y su compañero se les debe informar sobre los riesgos potenciales para la madre (complicaciones del embarazo y parto) y el neonato (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En mujeres sometidas a procedimientos ART, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos.

Embarazo Ectópico:

Las mujeres infértiles sometidas a ART, tienen una incidencia aumentada de embarazos ectópicos. Es importante tener una confirmación por ultrasonido temprana que un embarazo es intrauterino, y excluir la posibilidad de embarazo extrauterino.

Malformaciones Congénitas:

La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontáneas. Esto se cree que se debe a diferencias en las características de los padres (por ejemplo, edad materna, características del espermatozoides) y la incidencia más alta de múltiples embarazos.

Neoplasmas Ováricos y otros del Sistema Reproductivo:

Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y otros neoplasmas del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que han sido sometidas a múltiples regímenes de tratamiento para el tratamiento de la infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con o sin gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Complicaciones Vasculares:

Eventos tromboembólicos, ambos en asociación con y separados de OHSS, han sido reportados después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva[®]. Trombosis intravascular, la cual puede originarse en los vasos venosos o arteriales, puede resultar en un flujo sanguíneo reducido a órganos vitales o las extremidades. En mujeres con factores de riesgo reconocidos generalmente para eventos tromboembólicos, tales como una historia personal o familiar, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva[®] pueden aumentar aún más este riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina, incluyendo Elonva[®], deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar, que el embarazo en sí también porta un riesgo aumentado de trombosis.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento reportadas con más frecuencia durante el tratamiento con Elonva[®] en estudios clínicos son OHSS (5,2%), dolor pélvico (4,1%), y molestia (5,5%), dolor de cabeza (3,2%), náuseas (1,7%), fatiga (1,4%) y dolencias de los senos (incluyendo sensibilidad) (1,2%).

Clasificación por sistema y órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común No común	Dolor de cabeza Mareo
Trastornos gastrointestinales	Común No común	Náuseas Dolor abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento, y distensión abdominal.
Trastornos del sistema reproductivo y del seno	Común No común	OHSS, dolor pélvico, y molestia, dolencias en senos Torsión ovárica
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Fatiga

Las principales reacciones al medicamento en mujeres tratadas con Elonva[®] en estudios clínicos de acuerdo con la clasificación por sistema y órgano y frecuencia;

común ($\geq 1\%$, $< 10\%$), no común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). Además, el embarazo ectópico, aborto espontáneo y múltiples gestaciones han sido reportados. Estos son considerados como relacionados con el ART o embarazo subsecuente.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Elonva® y otros medicamentos. Debido a que corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se anticipa ninguna interacción metabólica con otros productos medicinales

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Elonva® debe ser iniciado bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

En mujeres con un peso corporal ≤ 60 kilogramos, una dosis única de 100 microgramos debe ser administrada.

En mujeres con un peso corporal > 60 kilogramos, una dosis única de 150 microgramos debe ser administrada.

Día 1 de Estimulación:

Elonva® debe ser administrado como una inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

Las dosis recomendadas de Elonva® han sido establecidas solamente en un régimen de tratamiento con un antagonista de GnRH.

Día 5 o 6 de Estimulación:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) debe iniciarse en el día 5 o día 6 de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, el número y tamaño de los folículos en crecimiento. La determinación simultánea de los niveles de estradiol sérico puede ser útil. El antagonista de GnRH es utilizado para prevenir fluctuaciones prematuras de la Hormona Luteinizante (LH).

Día 8 de Estimulación:

Siete días después de la inyección con Elonva® en el día 1 de estimulación, el tratamiento COS puede ser continuado con inyecciones diarias de Hormona Folículo Estimulante (recombinante) ((rec)FSH) hasta que los criterios para desencadenar la maduración del oocito final (3 folículos ≥ 17 mm) hayan sido alcanzados. La dosis diaria de (rec) FSH puede depender de la respuesta ovárica, que debe ser monitoreada por evaluaciones ultrasonográficas regulares desde el día 5 o 6 de estimulación en adelante. Si la respuesta es normal, una dosis diaria de 150 UI de (rec)FSH es recomendada. La administración de (rec) FSH en el día de la administración de la

Gonadotropina Coriónica humana (hCG) puede ser omitida, dependiendo de la respuesta ovárica. En general, el desarrollo folicular adecuado es logrado en promedio para el día noveno de tratamiento (rango 6 a 18 días).

Tan pronto como tres folículos ≥ 17 mm son observados, una inyección única de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG urinaria es administrada el mismo día o el día después para inducir la maduración del oocito final. En caso de una excesiva respuesta ovárica, ver las recomendaciones mencionadas con el fin de reducir el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

Poblaciones especiales

Deterioro renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la tasa de eliminación de la corifolitropina alfa podría estar reducida en pacientes con insuficiencia renal, el uso de Elonva® en estas mujeres no es recomendado.

Deterioro hepático: Aunque datos en pacientes con deterioro hepático no se encuentran disponibles, es poco probable que el deterioro hepático afecte la eliminación de la corifolitropina alfa.

Población pediátrica:

El uso de Elonva® en la población pediátrica no es relevante dentro de la indicación aprobada.

Método de administración:

La inyección subcutánea de Elonva® puede aplicarse por la misma mujer o su compañero, siempre que instrucciones apropiadas sean proporcionadas por el médico. La auto-administración de Elonva® debe realizarse únicamente por mujeres que están bien motivadas, entrenadas de forma adecuada y con acceso a asesoría experta.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Con fórmula médica. Uso exclusivo de médico especialista

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 para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario

-Inserto S-CCPPI-MK8962-SOi-082013a
-Información para prescribir CCDS-MK8962-SOi-082013a

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aportar la información de inmunogenicidad para el producto de la referencia, lo que se considera importante teniendo en cuenta las características del producto

3.1.3.9. NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 MU/0,5 ML

Expediente : 19906434
Radicado : 2015001832
Fecha : 2015/01/13
Fecha CR : 2015/07/17
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: filgrastim (millones de unidades) equivalente a 300 µg

Forma farmacéutica: solucion inyectable

Indicaciones: Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica. En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (can) = $0,5 \times 10^9/l$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (can igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por el vih, para reducir el

riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita concepto de aprobación de adición de fabricante del producto terminado, actualización de la información del proceso de fabricación del principio activo y del producto terminado

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la adición de fabricante del producto terminado, actualización de la información del proceso de fabricación del principio activo y del producto terminado, para el producto de la referencia.

3.1.3.10. QUINVAXEM® INYECCION 0.5 ML

Expediente : 19972860
 Radicado : 2015068961
 Fecha : 2015/06/10
 Fecha CR : 2015/07/17
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada ampolla contiene 30 U. I de toxoide de difteria purificado, 60 U.I de toxoide de tetanos purificado, 4 U.I de *B. pertusis* inactivado, hepatitis B 10 µg APROX. CRM 197 protein 25 µg, 10 µg *Hemofilus influenzae* tipo B HBSAG

Forma farmacéutica: Suspension inyectable

Indicaciones: Inmunización activada de lactantes para protección contra difteria, tétanos, pertusis, hepatitis b y enfermedad invasiva causada por hemófilus influenzae tipo B

Contraindicaciones: No debe administrarse a niños con hipersensibilidad conocida a algún componente de la vacuna o a niños que han demostrado signos de

hipersensibilidad después de la administración anterior de vacunas contra difteria, tétanos, pertusis, hepatitis B o hib. Como con otras vacunas, la vacunación debe postergarse en niños que sufren de enfermedad febril aguda.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la adición de Fabricante de principio activo *Haemophilus influenzae* tipoB CRM - 197 HIB. El fabricante a adicionar es Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L ubicado en Bellaria- Rosia -53018 Sovicille Italia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la adición de fabricante para el producto de la referencia.

3.1.3.11. VIVOTIF CÁPSULAS

Expediente : 45768
Radicado : 2015038110

El grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.4 por cuanto que además de lo requerido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, se encuentra diferencia en la información que presenta la FDA indica una administración de 4 dosis, en el registro la presentación es 3 capsulas + 3x2capsulas de bicarbonato de sodio. De acuerdo al folio 104 de la documentación allegada hay una información donde relacionan Vivotif y el bicarbonato de sodio. Pero en la información que allegan no se evidencia esta relación entre VIVOTIF CAPSULAS con las capsulas de Bicarbonato de sodio. Ni información de dosis y administración donde se relacionen las capsulas, entre otros.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la posología y el uso de bicarbonato para el producto de la referencia.

3.1.3.12. BOTOX® BTX-A® 200U

Expediente : 20019432

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Radicado : 2015018520
 Fecha : 2015/02/19
 Interesado : Allergan de Colombia S.A.
 Fabricante : Allergan Pharmaceuticals Ireland

Composición: Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene 200 UI de toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum*.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis Espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Contraindicaciones: En individuos con una hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de Miastenia Gravis o Síndrome Eaton Lambert, o en presencia de infección en los sitios propuestos para la inyección.

Precauciones y Advertencias:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación, los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de Blefaroespasma, espasmo hemifacial o Distonía Cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Reacciones adversas:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Interacciones:

El efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Dosificación y grupo etario:

Vía de administración: Intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
- Inserto versión: B50200CDS17JUL2014

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

3.1.3.13. OCTOFACTOR®

Expediente : 20079897
 Radicado : 2014088559/2015018282/15023198
 Fecha : 2015/02/18
 Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.
 Fabricante : Zao Generium

Composición: Cada vial de medicamento contiene BDD-rFVIII, moroctocog alfa 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones comerciales: Liofilizado para solución para inyección intravenosa de 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 2,000 UI en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensadas con aluminio y plástico con tapas de seguridad.

5 ml de disolvente (solución de cloruro sódico al 0,9% para inyección) en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensados con tapas de seguridad de aluminio-plástico

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragia en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor de coagulación VIII) a la edad de 18 años o más.

Nota: Octofactor no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado en la enfermedad de Willebrand

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las proteínas del hámster e intolerancia a cualquiera de los componentes del medicamento. En niños menores a 18 años (no hay datos disponibles).

Precauciones: Igual que con todos los productos de proteínas que se administran por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica

Advertencias: La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas (IgG) dirigidos contra el factor VIII. Clínicamente, se puede expresar en forma de una respuesta insuficiente a la terapia. El título del inhibidor se mide en unidades Bethesda (UB) por 1 ml de plasma. Se lleva a cabo análisis de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea cuando es imposible lograr el esperado nivel de actividad del factor VIII de coagulación sanguínea o para detener una hemorragia calculando en forma adecuada perfusión de la dosis. Cuando la concentración de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea es alta (> 10 BU), la terapia con Octofactor puede parecer ineficaz. En este caso, puede ser necesario el aumento de la dosis del fármaco o terapia específica respectiva. El riesgo de desarrollar inhibidores es mayor durante los primeros 20 días después de la exposición al medicamento.

La inyección intravenosa de medicamentos proteicos, incluyendo Octofactor, puede estar acompañada del desarrollo de reacciones de hipersensibilidad. En caso de cualquier desarrollo de reacciones alérgicas o anafilácticas, la administración de Octofactor se debe detener de inmediato y se debe iniciar el tratamiento respectivo. El medicamento no se ha estudiado en pacientes de edad mayor. La dosis del medicamento en pacientes de 55+ años debe ajustarse individualmente.

Reacciones adversas: De acuerdo con los resultados de los ensayos pre-clínicos, incluidos los ensayos de toxicidad, Octofactor pertenece a la clase de fármacos de baja toxicidad. Irritación, potencial mutagénico y pirogénico no fueron revelados en Octofactor.

El uso de moroctocog alfa algunas veces puede causar algunos efectos de las siguientes categorías: muy frecuentes (con frecuencia de $> 1/10$), frecuentes (con frecuencia de $> 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes (con frecuencia de $> 1/1000$ a

<1/100). Dentro de cada categoría de frecuencia, los efectos secundarios se enumeran en orden descendente de su grado de severidad.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Neuropatía, mareos, somnolencia, disgeusia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos.

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Astenia, pirexia.

Poco frecuentes: Escalofríos / sensación de frío, inflamación en el lugar de inyección, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Producción de inhibidores del factor VIII en los pacientes no tratados previamente (PUPs).

Común: Producción de inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea en pacientes tratados previamente (PTPs).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Anorexia.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Angina de pecho, taquicardia, palpitaciones.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hemorragia o hematoma.

Poco frecuentes: Hipotensión, tromboflebitis, vasodilatación, enrojecimiento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Urticaria, prurito, exantema, hiperhidrosis.

Trastornos del sistema músculo-esqueléticos

Frecuentes: Artralgia
Poco frecuentes: Mialgia, debilidad muscular.

Hallazgos de laboratorio
Poco frecuentes: Aumento de la actividad de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y creatina fosfoquinasa, aumento de la concentración de bilirrubina.

Procedimientos médicos y quirúrgicos
Frecuentes: Complicaciones del acceso vascular.
Durante el tratamiento con moroctocog alfa, también había reportado los siguientes efectos adversos: Parestesias, fatigabilidad, y reducción de la agudeza visual, acné, gastritis, gastroenteritis y dolores.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas (cuyas expresiones potenciales pueden ser los siguientes: edema angioneurótico, sensación de ardor y contracción en el sitio de inyección, escalofríos, hiperemia, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, ansiedad, taquicardia, sensación de compresión en la caja torácica, sensación de pinchazos, vómitos, sibilancias) se informaron con poca frecuencia en el curso del tratamiento con moroctocog alfa. En algunos casos, pueden progresar

Interacciones: La interacción con otros medicamentos no ha sido estudiada

Dosificación y grupo etario:

- Adultos mayores de 18 años:

El Octofactor se administra por medio de una infusión vía intravenosa en 5-10 minutos, después de la reconstitución del polvo liofilizado con solvente, para inyección.

El número de unidades del factor VIII administrado es expresado en Unidades Internacionales (IU). Una IU de actividad del factor de coagulación VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

La actividad del factor VIII en plasma se expresa ya sea en porcentaje (relativo a los valores normales en plasma humano) o en IU por unidad de volumen (IU/dL).

Los cálculos de la dosis de factor VIII requeridos, se basa en hallazgos empíricos que 1IU de factor VIII por 1kg de peso corporal incrementa la actividad del factor VIII en plasma un promedio de 2 IU/dL, que es aproximadamente 2% de la actividad normal.

La dosis única de Octofactor se calcula por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{IU Requerida} \quad \text{Factor requerido}$$

$$\text{Número del factor VIII} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Incremento en la actividad VIII} \times 0.5$$

$$(\text{IU/kg por IU/dL}) \quad (\% \text{ o IU/dL})$$

En donde el valor de 0.5 (IU/kg por IU/dL) corresponde al doble del incremento del grado de reactivación que es típicamente reportado después de la infusión de factor VIII.

Debido al grado de reactivación in vivo y la diferencia del periodo de vida media del medicamento, las diferencias individuales de los pacientes al tratamiento con el factor de coagulación sanguínea recombinante VIII B, son posibles.

Durante la terapia de remplazo con Octofactor, así como en una cirugía mayor, la actividad del factor de coagulación VIII en el plasma debe ser monitoreado por métodos de laboratorio. En caso de que se presenten evidencias de sangrado expresados en la siguiente tabla, los niveles de actividad del factor VIII en el plasma sanguíneo no deben descender por debajo de los niveles estipulados (en % de la actividad normal o en IU/dL) durante el periodo de tiempo respectivo

Tabla para calcular la dosis de Octofactor para diferentes tipos de sangrados y cirugías

Tipo de sangrado o cirugía	Actividad del factor VIII de coagulación sanguínea requerida (% o IU/dL)	Intervalo de infusión (horas)/ duración de la terapia (días)
Sangrado		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular u oral	20-40	Repetir cada 12-24 horas durante por lo menos 1 día hasta que se logre la hemostasis
Hemartrosis más extensiva, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan
Hemorragias en donde peligre la vida	60-100	Repetir la infusión cada 8 horas hasta que se logre la hemostasis completa, después terapia de apoyo durante 14 días con intervalos de 24 horas
Cirugías		

Menores, incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir infusiones cada 24 horas por lo menos durante un día hasta que se logre la hemostasis
Mayores	80-100 (pre y post operatorio)	Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas hasta que la herida sane, después terapia de apoyo por lo menos durante otros 7 días para mantener la actividad del factor VIII con un nivel de actividad entre el 30 y el 60% (IU/dL)

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. 2014011230 generado por concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto versión junio 11 de 2014, para los productos de la referencia.

Mediante radicado 15023198 el interesado presenta alcance al radicado 2014088559 en el sentido de completar el punto 3 del auto de la referencia.

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

3.1.3.14. TERIPAX®

Expediente : 20084031
 Radicado : 2014137257/2015048303
 Fecha : 2015/04/24
 Interesado : Humax Pharmaceutical
 Fabricante : Virchow Biotech Pvt. Ltd

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Presentaciones:

Teripax® 250 µg/ml vial por 5 mL

Teripax® 250 µg/ml pen por 3 mL

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

Contraindicaciones: Teripax® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

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

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

Precauciones:

Urolitiasis:

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

Hipotensión ortostática:

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

Insuficiencia renal:

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven:

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

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

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

Duración del tratamiento:

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

Reacciones adversas:

Reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes: Anemia</i>
Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras: Anafilaxia</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición

<i>Frecuente:</i> Hipercolesterolemia <i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia superior a 2.76 mmol/L, Hiperuricemia <i>Raras:</i> Hipercalcemia superior a 3.25 mmol/L
Trastornos siquiátricos <i>Frecuentes:</i> Depresión
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes:</i> Mareo; Cefalea, Ciática, síncope.
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vértigo
Trastornos cardíacos <i>Frecuentes:</i> Palpitaciones <i>Poco frecuentes:</i> Taquicardia
Trastornos vasculares <i>Frecuentes:</i> Disnea <i>Poco frecuentes:</i> Enfisema
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Náusea; vómito, Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico <i>Poco frecuentes:</i> Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes:</i> Dolor en las extremidades <i>Frecuentes:</i> Calambres musculares <i>Poco frecuentes:</i> Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes:</i> Incontinencia urinaria; poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis <i>Raras:</i> Fallo/Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes:</i> Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección <i>Poco frecuentes:</i> Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección <i>Raras:</i> Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)
Exploraciones complementarias <i>Poco frecuentes:</i> Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina
*Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas:

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

La teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Interacciones:

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

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración:

Posología:

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

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

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

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

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

Uso en poblaciones especiales

Embarazo:

El uso de Teripax® está contraindicado.

Lactancia:

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

Pediátrico:

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

Ancianos:

No es necesario un ajuste en la dosis.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica -Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003663 generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica

-Inserto versión 1

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

3.1.3.15. HEPAFERON®

Expediente : 20084026

Radicado : 2014137239/2015049342
Fecha : 2015/04/22
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Virchow Biotech Pvt. LTD

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

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Presentaciones comerciales:

Peg-Interferon alfa 2b 50 µg/ 0.5 mL (vial)
Peg-Interferon alfa 2b 80 µg / 0.5 mL (vial)
Peg-Interferon alfa 2b 100 µg / 0.5 mL (vial)
Peg-Interferon alfa 2b 120 µg / 0.5 mL (vial)
Peg-Interferon alfa 2b 150 µg / 0.5 mL (vial)

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes.

- Hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune. Enfermedad hepática descompensada.

- Cuando se use en combinación con ribavirina, pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min.
- Embarazo y lactancia.
- Los hombres, cuya pareja mujer este embarazada, no deben ser tratados con la terapia combinada de Peginterferón alfa-2b y ribavirina.

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

Eventos Cardiovasculares: Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y/o trastornos arrítmicos previos o actuales, que reciben terapia con Peginterferón alfa-2b, requieren seguimiento continuo de estas

condiciones. Es recomendado que los pacientes quienes tienen pre-existencia de anormalidades cardiacas, se les realice un electrocardiograma antes y durante el tratamiento. Las arritmias cardiacas (principalmente supraventriculares) usualmente responden a la terapia convencional, pero pueden requerir que la terapia con Peginterferón alfa-2b sea descontinuada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Tanto el Telaprevir como el Peginterferon Alfa y la Ribavirina deben ser interrumpidos inmediatamente en pacientes que presenten rash con síntomas sistémicos (irritación o inflamación de los ojos, fiebre, náuseas, diarrea, ulceraciones en la boca, edema facial o hepatomegalia) o rash severo progresivo, y que se debe brindar asistencia médica inmediata cuando se presentan estas reacciones.

Considerar la interrupción de otros medicamentos que esté tomando el paciente que estén asociados con reacciones graves en la piel.

Los profesionales de la salud deben instruir a sus pacientes sobre las diferentes manifestaciones de reacciones dermatológicas severas que se pueden presentar

- La incidencia de anemia es mayor y su tiempo de aparición es más rápido cuando se utiliza el medicamento con principio Telaprevir con Peginterferon Alfa y Ribavirina, frente al tratamiento con solamente estos dos fármacos.

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

Los valores que pueden ser considerados como referencia son:

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

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

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

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

Por lo tanto se debe tener precaución con esta población.

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

Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría C: Monoterapia con Peginterferón:

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

Lactancia:

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

Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes a causa del medicamento, una decisión se debe tomar si es necesario interrumpir la lactancia o suspender la terapia con Peginterferón alfa-2b; teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Embarazo categoría X: Uso combinado con ribavirina:

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

Reacciones adversas:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

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

Incidencia de efectos secundarios:

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

Dosificación y Grupo Etario:

Para Hepatitis C:

Monoterapia con Hepaferon:

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

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

Terapia combinada de Hepaferon/Ribavirina:

Genotipo 1 y 4:

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

Genotipo 2 y 3:

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

Ribavirina no puede ser administrada en pacientes con una depuración de creatinina $< 50\text{ ml/min}$.

Para Hepatitis B:

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

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003664 generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1

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

3.1.3.16. PUREGON® 300 UI/0,36 mL SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19929482
 Radicado : 2014140163
 Fecha : 2014/10/28
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos
 Interesado : MSD Colombia S.A.S

Composición: Cada cartucho contiene 350 IU de folitropina beta FSH 400 UI (0,480 ML)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En la mujer: Puregon® está indicado para el tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluye enfermedad poliquística del ovario, PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro / transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intrafalopina de

gametos (GIFT) e inyección de espermatozoides intra citoplasmática (ICSI). en el hombre: espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con la enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumores fibroides del útero, incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica

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 inclusión de la especificación para la impureza (RRT 0,86) en el principio activo Folitropina Beta; toda vez que dentro del estudio realizado a la molécula se determinó que una de las mayores rutas de degradación corresponde a la oxidación. Que dentro del cromatograma obtenido a partir de los productos de oxidación, se pudo establecer que la impureza RRT 0,86 no es generada por el proceso oxidativo, sino que tiene otra naturaleza siendo un homodímero de la subunidad alfa de FSH el cual está unido por al menos un puente disulfuro.

Por otra parte dentro de la información allegada, el interesado indica que se realizaron los estudios de seguridad clínica para la evaluación de dicha impureza (estudios clínicos y toxicológicos) en al menos 23 lotes fabricados desde el año 1996 - 2007. Estos estudios son mencionados dentro de la documentación pero no fueron allegados sus resultados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.18., en el sentido de especificar que se deben allegar los estudios de seguridad clínica para la evaluación de impurezas mencionados por el interesado.

3.1.3.17. PUREGON® 600 UI/0.72 mL SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19929481
Radicado : 2014140159
Fecha : 2014/10/28

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Fecha CR : 2015/03/31

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

Titular : MSD Colombia S.A.S

Composición: Cada cartucho contiene folitropina beta 700 U.I./0,840 ML equivalente a 600 U.I./0,72 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de intracitoplasmática espermatozoides (ICSI). en el hombre: espermatogenesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con la enfermedad de ovario poliquístico (eopq). Tumores fibroides del útero, incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar sobre la inclusión de la especificación para la impureza (RRT 0,86) en el principio activo Folitropina Beta; toda vez que dentro del estudio realizado a la molécula se determinó que una de las mayores rutas de degradación corresponde a la oxidación. Que dentro del cromatograma obtenido a partir de los productos de oxidación, se pudo establecer que la impureza RRT 0,86 no es generada por el proceso oxidativo, sino que tiene otra naturaleza siendo un homodímero de la subunidad alfa de FSH el cual está unido por al menos un puente bisulfuro.

Por otra parte dentro de la información allegada, el interesado indica que se realizaron estudios de seguridad clínica para la evaluación de dicha impureza (estudios clínicos y

toxicológicos) en al menos 23 lotes fabricados desde el año 1996 - 2007. Estos estudios son mencionados dentro de la documentación pero no fueron allegados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.3.19., en el sentido de especificar que se deben allegar los estudios de seguridad clínica para la evaluación de impurezas mencionados por el interesado.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. DOLOVEL

Expediente : 20094451
Radicado : 2015078396
Fecha : 22/06/2015
Interesado : Laboratorios Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Abbott Healthcare Private

Composición: Cada tableta bicapa de dolovel contiene diclofenaco 75 mg de liberación sostenida más tramadol 50 mg de liberación inmediata.

Forma farmacéutica: Tableta bicapa

Indicaciones: Analgésico/Antiinflamatorio moderadamente narcótico. Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Tramadol, a Diclofenac o a otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y/o cualquiera de los componentes del producto. Hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas. Alcoholismo activo. Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos Trastornos hemáticos sin diagnóstico. Úlcera péptica (gástrica o intestinal) y/o antecedente de enfermedad ácido péptica. Sangrado gastrointestinal. Insuficiencia y/o depresión respiratoria. Asma y/o broncoespasmo. Rinitis aguda y/o pólipos nasales. Edema angioneurótico. Disfunción hepática y/o renal. Insuficiencia cardiaca. Hipertensión arterial no controlada. Shock hipovolémico o séptico. Depresión severa del sistema nervioso. Consumo concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluso en el lapso comprendido entre los 14 días antes del consumo del

medicamento. Epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento. Personas menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

- El mecanismo de acción de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), obedece a un efecto sinérgico entre sus componentes, ofreciendo un resultado terapéutico óptimo e integral.
- Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento y monitoreo continuo durante el tiempo de tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida). Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal- en particular en edades avanzadas- deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual, especialmente al inicio del tratamiento. Se deberán tomar medidas especiales de observación en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia (corticosteroides orales, warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria). Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida).
- Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida).
- Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min.

- Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, que inician tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con AINEs incluyendo Diclofenac.
- Durante el tratamiento con AINEs ha habido reportes muy raros de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento. A los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad debe suspenderse el tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida).
- El tratamiento con AINEs se ha asociado en algunos casos a la presencia de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, en personas sin exposición previa al fármaco. A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) debe suspenderse el tratamiento.
- La combinación de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años.
- El uso de AINEs durante el tercer trimestre, se puede asociar a cierre temprano del ductus arterio-venoso fetal. Tramadol está clasificado como categoría C para su utilización en el embarazo, por lo cual no se debe usar durante el primer trimestre; adicionalmente, el uso crónico de Tramadol en etapas posteriores de la gestación puede ocasionar síntomas de abstinencia neonatal. No se recomienda el consumo de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) durante el embarazo, excepto que el criterio médico determine un balance riesgo-beneficio favorable para la paciente.
- Tramadol es un medicamento que se excreta en la lactancia materna, por lo cual su uso crónico durante la lactancia puede generar efectos en el recién nacido. No se ha demostrado la eliminación de Diclofenac o sus metabolitos en la leche materna. No se recomienda el consumo de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) durante la lactancia, excepto que el criterio médico determine un balance riesgo-beneficio favorable para la paciente.

- Tramadol tiene potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) sólo debe ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.
- Tramadol no es un sustituto apropiado para pacientes dependientes de medicamentos opioides. Aunque Tramadol es un agonista opioide, no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han reportado episodios de convulsiones en pacientes tratados con Tramadol, susceptibles a crisis epilépticas o que están tomando otros medicamentos que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central o anestesia local. Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o los pacientes susceptibles a crisis epilépticas se deberán tratar únicamente con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) bajo el estricto criterio médico y si la relación riesgo-beneficio es favorable para el paciente.
- No se recomienda utilización simultánea de agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina).

Reacciones adversas:

- Para Diclofenac: Los eventos adversos que se han reportado son:
 - Cardiovasculares: Edema y retención de líquidos.
 - Sistema nervioso central y órganos de los sentidos: Mareo y/o dolor de cabeza, tinnitus.
 - Dermatológicos: Prurito y/o rash
 - Gastrointestinales: Distensión y dolor abdominal, constipación o diarrea, flatulencia, dispepsia, náuseas y/o vómito, úlcera péptica y/o sangrado gastrointestinal, perforación gastrointestinal
 - Hematológicas: Anemia e incremento en el tiempo de sangrado
 - Hepáticos: Alteración de los niveles de las enzimas hepáticas
 - Renales: Alteración de la función renal
- Para Tramadol: Los eventos adversos que se han reportado son:

- Cardiovasculares: Bradicardia, depresión circulatoria, hiper o hipotensión arterial, palpitaciones y taquicardia, shock y/o síncope
- Sistema nervioso central y órganos de los sentidos: Alteración de la calidad del sueño o insomnio, agitación, ansiedad, disforia, descoordinación, mareo y/o vértigo, alucinaciones, cefalea, incremento de la presión intracraneal, sedación, somnolencia y depresión. Visión borrosa, diplopía, miosis, nistagmos y/o desordenes visuales.
- Dermatológicos: Prurito, rash y/o urticaria
- Gastrointestinales: Dolor y/o calambre abdominal, anorexia, xerostomía, constipación o diarrea, náuseas y/o vómito, pancreatitis.
- Genitourinarios: Retención urinaria
- Neuromusculares y esqueléticos: Parestesia, rigidez, tremor y/o debilidad
- Respiratorios: Broncoespasmo, disnea, laringoespasmo y/o depresión respiratoria.

Interacciones:

○ Para Tramadol:

- Tramadol no se debe administrar en forma concomitante con medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- La administración concomitante de Tramadol con medicamentos o sustancias depresoras del sistema nervioso central- incluyendo el alcohol- puede potenciar los efectos de este tipo de fármacos sobre aquel sistema. Medicamentos depresores del sistema nervioso central o inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, Mirtazapina y/o Zolpidem pueden ver aumentados sus efectos por la administración concomitante de Tramadol.
- La acción de Tramadol puede disminuir la acción terapéutica de los medicamentos anticonvulsivantes, incluso en pacientes epilépticos controlados. No se recomienda la administración simultánea de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) durante el tratamiento con Carbamazepina, Ácido Valproico o Fenitoína, excepción hecha del estricto criterio médico y la relación riesgo-beneficio favorable para el paciente.
- La acción analgésica de Tramadol se puede ver disminuida por la administración simultánea o previa de Carbamazepina o Fenitoína. Igualmente, el Cloruro de amonio, los inhibidores CYP2D6, y las mezclas de agonistas y/o antagonistas opioides, pueden disminuir los niveles y/o los efectos de Tramadol.

○ Para Diclofenac:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Diclofenac no se debe administrar en forma concomitante con Ketorolaco, Omacetaxina y Pimozida.
- Diclofenac puede incrementar los niveles y/o los efectos de: Aliskiren, aminoglucósidos, anticoagulantes (Rivaroxabán), antiplaquetarios, Aripiprazol, bisfosfonatos, Colagenasa, Ciclosporina, Dabigatrán, Desmopresina, Digoxina, Drotrecogin-alfa, Eplerenona, Haloperidol, Ibritumomab, Tositumomab, Litio, Metotrexate, AINE's, Pemetrexed, Pimozida, diuréticos ahorradores de potasio, quinolonas, salicilatos, agentes trombolíticos, Vancomicina y antagonistas de vitamina K.
- Diclofenac puede disminuir los niveles y/o los efectos de: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's), Aliskiren, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, agentes antiplaquetarios, beta-bloqueadores, Eplerenona, Hidralazina, diuréticos de ASA, ahorradores de potasio y tiazídicos, salicilatos e inhibidores selectivos de la receptación de serotonina.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, antidepresivos (tricíclicos y aminas terciarias), corticosteroides, Ciclosporina, inhibidores CYP2C9, Dasatinib, Glucosamina, las hierbas con propiedades anticoagulantes y/o antiplaquetarias, Ketorolaco, Vitamina E, ácidos grasos omega-3, Pentoxifilina, Probenecid, análogos de prostaciclina, inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina y/o Noradrenalina, fosfato de sodio y Voriconazol, pueden incrementar los niveles y/o los efectos de Diclofenaco.
- Los agentes secuestrantes de ácidos biliares, los inductores CYP2C9, Ácido acetil-salicílico, Interferón Pegilado alfa 2B y salicilatos, pueden disminuir los niveles y/o los efectos de Diclofenaco.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario: Hombres y mujeres, mayores de 18 años.

Dosificación: Según prescripción médica

Adultos: 1 tableta, 2 veces al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta bicapa de dolovel contiene diclofenaco 75 mg de liberación sostenida más tramadol 50 mg de liberación inmediata.

Forma farmacéutica: Tableta bicapa

Indicaciones: Analgésico/Antiinflamatorio moderadamente narcótico. Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Tramadol, a Diclofenac o a otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y/o cualquiera de los componentes del producto. Hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas. Alcoholismo activo. Intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos. Trastornos hemáticos sin diagnóstico. Úlcera péptica (gástrica o intestinal) y/o antecedente de enfermedad ácido péptica. Sangrado gastrointestinal. Insuficiencia y/o depresión respiratoria. Asma y/o broncoespasmo. Rinitis aguda y/o pólipos nasales. Edema angioneurótico. Disfunción hepática y/o renal. Insuficiencia cardíaca. Hipertensión arterial no controlada. Shock hipovolémico o séptico. Depresión severa del sistema nervioso. Consumo concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), incluso en el lapso comprendido entre los 14 días antes del consumo del medicamento. Epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento. Personas menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

- El mecanismo de acción de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), obedece a un efecto sinérgico entre sus componentes, ofreciendo un resultado terapéutico óptimo e integral.
- Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento y monitoreo continuo durante el tiempo de tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida). Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal- en particular en edades avanzadas- deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual, especialmente al inicio del tratamiento. Se deberán tomar medidas especiales de observación en pacientes que estén

tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia (corticosteroides orales, warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria). Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida).

- Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida).
- Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min.
- Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, que inician tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con AINEs incluyendo Diclofenac.
- Durante el tratamiento con AINEs ha habido reportes muy raros de reacciones cutáneas graves, en algunos casos con resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento. A los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad debe suspenderse el tratamiento con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida).

- El tratamiento con AINEs se ha asociado en algunos casos a la presencia de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, en personas sin exposición previa al fármaco. A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) debe suspenderse el tratamiento.
- La combinación de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida), se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años.
- El uso de AINEs durante el tercer trimestre, se puede asociar a cierre temprano del ductus arterio-venoso fetal. Tramadol está clasificado como categoría C para su utilización en el embarazo, por lo cual no se debe usar durante el primer trimestre; adicionalmente, el uso crónico de Tramadol en etapas posteriores de la gestación puede ocasionar síntomas de abstinencia neonatal. No se recomienda el consumo de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) durante el embarazo, excepto que el criterio médico determine un balance riesgo-beneficio favorable para la paciente.
- Tramadol es un medicamento que se excreta en la lactancia materna, por lo cual su uso crónico durante la lactancia puede generar efectos en el recién nacido. No se ha demostrado la eliminación de Diclofenac o sus metabolitos en la leche materna. No se recomienda el consumo de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) durante la lactancia, excepto que el criterio médico determine un balance riesgo-beneficio favorable para la paciente.
- Tramadol tiene potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) sólo debe ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.
- Tramadol no es un sustituto apropiado para pacientes dependientes de medicamentos opioides. Aunque Tramadol es un agonista opioide, no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Se han reportado episodios de convulsiones en pacientes tratados con Tramadol, susceptibles a crisis epilépticas o que están tomando otros

medicamentos que disminuyen el umbral de las crisis epilépticas, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción sobre el sistema nervioso central o anestesia local. Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o los pacientes susceptibles a crisis epilépticas se deberán tratar únicamente con Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) bajo el estricto criterio médico y si la relación riesgo-beneficio es favorable para el paciente.

- No se recomienda utilización simultánea de agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina).

Reacciones adversas:

- Para Diclofenac: Los eventos adversos que se han reportado son:
 - Cardiovasculares: Edema y retención de líquidos.
 - Sistema nervioso central y órganos de los sentidos: Mareo y/o dolor de cabeza, tinnitus.
 - Dermatológicos: Prurito y/o rash
 - Gastrointestinales: Distensión y dolor abdominal, constipación o diarrea, flatulencia, dispepsia, náuseas y/o vómito, úlcera péptica y/o sangrado gastrointestinal, perforación gastrointestinal
 - Hematológicas: Anemia e incremento en el tiempo de sangrado
 - Hepáticos: Alteración de los niveles de las enzimas hepáticas
 - Renales: Alteración de la función renal
- Para Tramadol: Los eventos adversos que se han reportado son:
 - Cardiovasculares: Bradicardia, depresión circulatoria, hiper o hipotensión arterial, palpitations y taquicardia, shock y/o síncope
 - Sistema nervioso central y órganos de los sentidos: Alteración de la calidad del sueño o insomnio, agitación, ansiedad, disforia, descoordinación, mareo y/o vértigo, alucinaciones, cefalea, incremento de la presión intracraneal, sedación, somnolencia y depresión. Visión borrosa, diplopía, miosis, nistagmos y/o desordenes visuales.
 - Dermatológicos: Prurito, rash y/o urticaria
 - Gastrointestinales: Dolor y/o calambre abdominal, anorexia, xerostomía, constipación o diarrea, náuseas y/o vómito, pancreatitis.
 - Genitourinarios: Retención urinaria

- Neuromusculares y esqueléticos: Parestesia, rigidez, tremor y/o debilidad
- Respiratorios: Broncoespasmo, disnea, laringoespasmo y/o depresión respiratoria.

Interacciones:

○ Para Tramadol:

- Tramadol no se debe administrar en forma concomitante con medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
- La administración concomitante de Tramadol con medicamentos o sustancias depresoras del sistema nervioso central- incluyendo el alcohol- puede potenciar los efectos de este tipo de fármacos sobre aquel sistema. Medicamentos depresores del sistema nervioso central o inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, Mirtazapina y/o Zolpidem pueden ver aumentados sus efectos por la administración concomitante de Tramadol.
- La acción de Tramadol puede disminuir la acción terapéutica de los medicamentos anticonvulsivantes, incluso en pacientes epilépticos controlados. No se recomienda la administración simultánea de Dolovel (Tramadol 50 mg de liberación inmediata – Diclofenac 75 mg de liberación sostenida) durante el tratamiento con Carbamazepina, Ácido Valproico o Fenitoína, excepción hecha del estricto criterio médico y la relación riesgo-beneficio favorable para el paciente.
- La acción analgésica de Tramadol se puede ver disminuida por la administración simultánea o previa de Carbamazepina o Fenitoína. Igualmente, el Cloruro de amonio, los inhibidores CYP2D6, y las mezclas de agonistas y/o antagonistas opioides, pueden disminuir los niveles y/o los efectos de Tramadol.

○ Para Diclofenac:

- Diclofenac no se debe administrar en forma concomitante con Ketorolaco, Omacetaxina y Pimozida.
- Diclofenac puede incrementar los niveles y/o los efectos de: Aliskiren, aminoglucósidos, anticoagulantes (Rivaroxabán), antiplaquetarios, Aripiprazol, bisfosfonatos, Colagenasa, Ciclosporina, Dabigatrán, Desmopresina, Digoxina, Drotrecogin-alfa, Eplerenona, Haloperidol, Ibritumomab, Tositumomab, Litio, Metotrexate, AINE's, Pemetrexed, Pimozida, diuréticos ahorradores de potasio,

quinolonas, salicilatos, agentes trombolíticos, Vancomicina y antagonistas de vitamina K.

- Diclofenac puede disminuir los niveles y/o los efectos de: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's), Aliskiren, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, agentes antiplaquetarios, beta-bloqueadores, Eplerenona, Hidralazina, diuréticos de ASA, ahorradores de potasio y tiazídicos, salicilatos e inhibidores selectivos de la receptación de serotonina.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, antidepresivos (tricíclicos y aminas terciarias), corticosteroides, Ciclosporina, inhibidores CYP2C9, Dasatinib, Glucosamina, las hierbas con propiedades anticoagulantes y/o antiplaquetarias, Ketorolaco, Vitamina E, ácidos grasos omega-3, Pentoxifilina, Probenecid, análogos de prostaciclina, inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina y/o Noradrenalina, fosfato de sodio y Voriconazol, pueden incrementar los niveles y/o los efectos de Diclofenaco.
- Los agentes secuestrantes de ácidos biliares, los inductores CYP2C9, Ácido acetil-salicílico, Interferón Pegilado alfa 2B y salicilatos, pueden disminuir los niveles y/o los efectos de Diclofenaco.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario: Hombres y mujeres, mayores de 18 años.

Dosificación: Según prescripción médica

Adultos: 1 tableta, 2 veces al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30

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

3.1.4.2. DICIGEL REFLUX

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20088433
Radicado : 2015007862/2015089387
Fecha : 13/07/2015
Interesado : Galeno Química S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión oral contienen alginato de sodio 5 g + bicarbonato de sodio 2,67 g + magaldrato 8 g + simeticona 1,2 g

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones:

- Antiácido/Antirreflujo: Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal, siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico.
- Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico. No administrar este medicamento si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.

Precauciones y advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños. Adminístrese bajo cuidado especial en pacientes con afecciones renales o cardiovasculares o en aquellos pacientes sometidos a dietas bajas o restringidas de sal.

Reacciones adversas: En ocasiones muy raras se han presentado reacciones adversas de tipo alérgico tales como urticaria o broncoespasmo, y reacciones anafilácticas o anafilactoides. Igualmente, con el uso crónico o de altas dosis de antiácidos se pueden presentar trastornos del metabolismo y de la nutrición como alcalosis y síndrome leche-álcali.

Interacciones: Puede interferir con la absorción de varios medicamentos por lo que se debe dejar un intervalo de dos horas entre la toma de este medicamento y la de otros medicamentos, especialmente antihistamínicos H2, algunos antibióticos (tetraciclinas, y quinolonas), glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina), fluoruros, fosfatos, sales de hierro, ketoconazol, neurolépticos, tiroxina, penicilamina, beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol, propanolol), glucocorticoides, cloroquina y difosfonatos.

Dosificación y Grupo Etario:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

- Adultos y Niños mayores de 12 años: Tomar 10 a 20 mL (1 a 2 cucharadas) después de cada comida y al acostarse.
- Niños de 6 a 12 años: Tomar 5 a 10 mL (1 a 2 cucharaditas) después de cada comida y al acostarse.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015007543 generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.4.5., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación 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. 10 de 2015, numeral 3.1.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 100 mL de suspensión oral contienen alginato de sodio 5 g + bicarbonato de sodio 2,67 g + magaldrato 8 g + simeticona 1,2 g

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones:

- **Antiácido/Antirreflujo:** Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal, siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico.
- **Acidez gástrica durante el embarazo.**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico. No administrar este medicamento si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.

Precauciones y advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños. Adminístrese bajo cuidado especial en pacientes con afecciones renales o

cardiovasculares o en aquellos pacientes sometidos a dietas bajas o restringidas de sal.

Reacciones adversas: En ocasiones muy raras se han presentado reacciones adversas de tipo alérgico tales como urticaria o broncoespasmo, y reacciones anafilácticas o anafilactoides. Igualmente, con el uso crónico o de altas dosis de antiácidos se pueden presentar trastornos del metabolismo y de la nutrición como alcalosis y síndrome leche-álcali.

Interacciones: Puede interferir con la absorción de varios medicamentos por lo que se debe dejar un intervalo de dos horas entre la toma de este medicamento y la de otros medicamentos, especialmente antihistamínicos H₂, algunos antibióticos (tetraciclinas, y quinolonas), glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina), fluoruros, fosfatos, sales de hierro, ketoconazol, neurolépticos, tiroxina, penicilamina, beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol, propranolol), glucocorticoides, cloroquina y difosfonatos.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Adultos y Niños mayores de 12 años:** Tomar 10 a 20 mL (1 a 2 cucharadas) después de cada comida y al acostarse.
- **Niños de 6 a 12 años:** Tomar 5 a 10 mL (1 a 2 cucharaditas) después de cada comida y al acostarse.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 8.1.1.0.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.

3.1.4.3. IZINOVA

Expediente : 20086727

Radicado : 2014163330

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Fecha : 2014/12/10
Interesado : LaFranco S.A.S.
Fabricante : Ipsen Pharma S.A.S

Composición: Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 3,276 gramos de sulfato heptahidratado equivalente a 1.6 gramos de sulfato de magnesio anhidro

Forma farmacéutica: solución oral.

Presentaciones: Kit de Preparación Intestinal que contiene 2 frascos de 6 onzas cada uno. Cada frasco de 6 onzas contiene: 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 1.6 gramos de sulfato de magnesio

Indicaciones: Laxante osmótico indicado para la limpieza del colon como preparación para la colonoscopia en adultos.

Contraindicaciones:

- Obstrucción gastrointestinal
- Perforación intestinal
- Retención gástrica
- Íleo
- Colitis tóxica o megacolon tóxico
- Alergias conocidas a los componentes del kit.

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar al respecto del inserto allegado con radicado No. 2015080142 de 24/06/2015 como respuesta al requerimiento emitido en Acta 6 de 2015 numeral 3.1.4.5. Adicionalmente el usuario aclara la composición del producto que solicita sea aprobada en la evaluación farmacológica, la cual corresponde a: Composición: Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 3,276 gramos de sulfato heptahidratado equivalente a 1.6 gramos de sulfato de magnesio anhidro.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto allegado con radicado No. 2015080142 para el producto de la referencia.

Adicionalmente la Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.4.5., en el sentido de indicar que la composición correcta es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición: Cada frasco de 6 onzas contiene una solución oral, con 17.5 gramos de sulfato de sodio, 3.13 gramos de sulfato de potasio y 3,276 gramos de sulfato heptahidratado equivalente a 1.6 gramos de sulfato de magnesio anhidro

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. DOLOTRÍN FLASH

Expediente : 20093999
Radicado : 2015078439/2015073120
Fecha : 22/06/2015
Interesado : Laboratorios LICOL S.A.S
Fabricante : Athena Drug Delivery Solutions Pvt. LTD

Composición: Cada tableta de desintegración oral contiene tramadol clorhidrato 37,5 mg y paracetamol 325 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones: La combinación de tramadol clorhidrato 37,5 mg / paracetamol 325 mg, se utiliza para el tratamiento a corto plazo (3 días o menos), del dolor moderado a agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tramadol, paracetamol o a cualquiera de los excipientes del medicamento, intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos. La combinación de tramadol / paracetamol no debe administrarse a pacientes que reciben inhibidores de la monoaminooxidasa o dentro de dos semanas después de su uso. Insuficiencia hepática grave. Pacientes con epilepsia no controlada por tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

En adultos y adolescentes mayores de 12 años, no debe excederse la dosis máxima de 8 tabletas/día de la combinación tramadol / paracetamol (37,5 mg / 325 mg), con el fin de evitar una sobredosis inadvertida, los pacientes deben ser advertidos de no exceder la dosis recomendada y no utilizar cualquier otro producto que contenga paracetamol

(incluyendo medicamentos sin fórmula) o clorhidrato de tramadol al mismo tiempo sin asesoramiento médico.

La combinación de tramadol / paracetamol no es recomendada en insuficiencia respiratoria y renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o pacientes susceptibles a sufrir ataques deben ser tratados con la combinación de tramadol / paracetamol sólo si existen circunstancias apremiantes. Se han reportado convulsiones en pacientes que recibieron tramadol a la dosis recomendada. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de tramadol exceden el límite superior recomendado.

La combinación tramadol / paracetamol se debe utilizar con precaución en pacientes con traumatismo craneal, trastornos de las vías biliares, en un estado de shock, en estados de alteración de la conciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten el centro respiratorio o la función respiratoria, o con presión craneoencefálica aumentada.

En raras ocasiones, se han reportado casos de dependencia y abuso. En dosis terapéuticas, el tramadol tiene el potencial de causar síntomas de retirada. Los síntomas de reacción de retirada, son similares a aquellos que ocurren durante la retirada de los opiáceos como son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

El Tramadol no es adecuado como sustituto en los pacientes dependientes de opiáceos. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de retirada de la morfina.

El Paracetamol en sobredosificación puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.

Embarazo y lactancia: Dado que esta combinación incluye tramadol, ésta no debe ser utilizada en ninguno de los dos: ni en embarazo ni tampoco en la lactancia.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos en el grupo de tramadol / paracetamol fueron generalmente transitorios, leves a moderados en gravedad, así: Náuseas, vómitos, mareo, somnolencia, estreñimiento, prurito, diarrea y dispepsia.

Interacciones:

Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a sufrir ataques o que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo,

especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestesia local.

Dosificación y Grupo Etario:

1 – 2 tabletas cada 8 horas, máximo 8 tabletas al día. El intervalo mínimo entre toma y toma debe ser de 4 horas. No se debe administrar durante un tiempo mayor al necesario, si se requiere un tratamiento a largo plazo, se debe hacer un monitoreo médico cuidadoso y regular. No se recomienda el uso en niños y en adultos mayores de 75 años se recomienda aumentar el intervalo entre dosis a 9 horas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta de desintegración oral contiene tramadol clorhidrato 37,5 mg y paracetamol 325 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones: La combinación de tramadol clorhidrato 37,5 mg / paracetamol 325 mg, se utiliza para el tratamiento a corto plazo (3 días o menos), del dolor moderado a agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al tramadol, paracetamol o a cualquiera de los excipientes del medicamento, intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos. La combinación de tramadol / paracetamol no debe administrarse a pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de dos semanas después de su uso. Insuficiencia hepática grave. Pacientes con epilepsia no controlada por tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

En adultos y adolescentes mayores de 12 años, no debe excederse la dosis máxima de 8 tabletas/día de la combinación tramadol / paracetamol (37,5 mg / 325 mg), con el fin de evitar una sobredosis inadvertida, los pacientes deben ser advertidos de no exceder la dosis recomendada y no utilizar cualquier otro producto que contenga paracetamol (incluyendo medicamentos sin fórmula) o clorhidrato de tramadol al mismo tiempo sin asesoramiento médico.

La combinación de tramadol / paracetamol no es recomendada en insuficiencia respiratoria y renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).

Los pacientes epilépticos controlados por un tratamiento o pacientes susceptibles a sufrir ataques deben ser tratados con la combinación de tramadol / paracetamol sólo si existen circunstancias apremiantes. Se han reportado convulsiones en pacientes que recibieron tramadol a la dosis recomendada. El riesgo puede aumentar cuando las dosis de tramadol exceden el límite superior recomendado.

La combinación tramadol / paracetamol se debe utilizar con precaución en pacientes con traumatismo craneal, trastornos de las vías biliares, en un estado de shock, en estados de alteración de la conciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten el centro respiratorio o la función respiratoria, o con presión craneoencefálica aumentada.

En raras ocasiones, se han reportado casos de dependencia y abuso. En dosis terapéuticas, el tramadol tiene el potencial de causar síntomas de retirada. Los síntomas de reacción de retirada, son similares a aquellos que ocurren durante la retirada de los opiáceos como son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

El Tramadol no es adecuado como sustituto en los pacientes dependientes de opiáceos. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de retirada de la morfina.

El Paracetamol en sobredosificación puede causar toxicidad hepática en algunos pacientes.

Embarazo y lactancia: Dado que esta combinación incluye tramadol, ésta no debe ser utilizada en ninguno de los dos: ni en embarazo ni tampoco en la lactancia.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos en el grupo de tramadol / paracetamol fueron generalmente transitorios, leves a moderados en gravedad, así: Náuseas, vómitos, mareo, somnolencia, estreñimiento, prurito, diarrea y dispepsia.

Interacciones:

Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con tramadol susceptibles a sufrir ataques o que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o anestesia local.

Dosificación y Grupo Etario:

1 – 2 tabletas cada 8 horas, máximo 8 tabletas al día. El intervalo mínimo entre toma y toma debe ser de 4 horas. No se debe administrar durante un tiempo mayor al necesario, si se requiere un tratamiento a largo plazo, se debe hacer un monitoreo médico cuidadoso y regular. No se recomienda el uso en niños y en adultos mayores de 75 años se recomienda aumentar el intervalo entre dosis a 9 horas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30

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

3.1.5.2. OXIFLOX

Expediente : 20094522
Radicado : 2015079310
Fecha : 23/06/2015
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene:

Acetaminofén.....500mg
 Fenilefrina Clorhidrato.....10 mg
 Cafeína Anhidra.....30 mg
 Cetirizina Diclorhidrato.....5mg

Forma farmacéutica: Capsula blanda de gelatina

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Adminístrese con precaución en pacientes con asma, ulcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. Embarazo o lactancia, consulte a su médico antes de tomar el producto.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado no radico la información completa.

3.1.5.3. BETASERC FLASH 24 mg TABLETAS ORODISPERSABLES

Expediente : 20094766
 Radicado : 2015081416
 Fecha : 26/06/2015
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Famar L'Aigle

Composición: Cada tableta orodispersable contiene betahistina diclorhidrato 24 mg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Síndrome de ménière, definido por la siguiente tríada de síntomas básicos: Vértigo (con náusea/vómito), pérdida de la audición (dificultad para oír), tinnitus (ruido en los oídos). Tratamiento sintomático del vértigo vestibular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Feocromocitoma.

Precauciones y Advertencias: Los pacientes con asma bronquial e historia de úlcera péptica requieren ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia.

El producto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).

Este producto medicinal contiene Aspartame (E951), fuente de fenilalanina. Puede ser dañino para personas con fenilketonuria.

Reacciones adversas:

Se han experimentado los siguientes efectos indeseables con las frecuencias indicadas posteriormente, en los pacientes tratados con betahistina en los estudios clínicos controlados con placebo [muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$)].

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos gastrointestinales	Comunes	- Náusea - Dispepsia
Trastornos del sistema nervioso	Comunes	Cefalea
Además de estos eventos reportados durante los estudios clínicos, se han reportado espontáneamente los siguientes efectos indeseables durante el uso post-mercadeo y en la literatura científica. No puede establecerse la frecuencia partiendo de los datos disponibles, por lo tanto son clasificados como “desconocidos”.		
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, anafilaxis

Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Molestias gástricas leves (por ejemplo, vómito, dolor gastrointestinal, distensión abdominal y meteorismo). Estas molestias pueden tratarse tomando la dosis durante las comidas o reduciendo la dosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Reacciones de hipersensibilidad cutánea y subcutánea, en particular, edema angioneurótico, urticaria, erupción cutánea y prurito

Interacciones:

No se han hecho estudios de interacción *in vivo*. Basados en los datos *in vitro* no se espera inhibición *in vivo* de las enzimas del citocromo P450.

Los datos *in vitro* indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por las drogas que inhiben la monoamino-oxidasa (MAO), incluyendo MAO subtipo B (por ejemplo, selegilina). Se recomienda precaución al usar simultáneamente la betahistina y los inhibidores de la MAO (incluyendo MAO-B selectivos).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, en teoría la interacción de la betahistina con las antihistaminas puede afectar la eficacia de una de estas drogas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación debe ser adaptada individualmente según la respuesta del paciente. Solo en algunas veces podrá observarse mejoría después de unos pocos meses de tratamiento. Existen evidencias de que el tratamiento instaurado desde la aparición de la enfermedad previene la progresión de la misma y/o la pérdida de audición en las fases tardías de la enfermedad.

Betaserc 24 mg tabletas orodispersables: Se deben colocar sobre la lengua y permitir que se desintegren antes de tragarlas con o sin agua.

La dosis para adultos es 48 mg, dividida durante el día.

Tabletas de 24 mg
1 tableta
2 veces al día

Población pediátrica:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

El Betaserc no está recomendado para ser usado en niños menores de 18 años de edad, debido a que existen datos insuficientes acerca de la seguridad y eficacia del producto en esta población de pacientes.

Población geriátrica:

Aunque existen datos limitados de los estudios clínicos en este grupo de pacientes, la extensa experiencia post-mercadeo sugiere que no se requieren hacer ajustes de la dosis en esta población de pacientes.

Deterioro renal:

No se dispone de estudios clínicos específicos en este grupo de pacientes, pero según la experiencia post-mercadeo no parece ser necesario hacer ajuste de la dosis en esta condición clínica.

Deterioro hepático:

No se dispone de estudios clínicos específicos en este grupo de pacientes, pero según la experiencia post-mercadeo no parece ser necesario hacer ajuste de la dosis en esta condición clínica.

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 de la nueva forma farmacéutica
- Inserto versión R0/2015
- Información para prescribir versión LBL00030412 Abril 2013

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 orodispersable contiene betahistina diclorhidrato 24 mg correspondiente a 15,63 mg de betahistina

Indicaciones: En adultos para el tratamiento sintomático del Síndrome de ménière y el vértigo vestibular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Feocromocitoma.

Precauciones y Advertencias: Los pacientes con asma bronquial e historia de úlcera péptica requieren ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia.

El producto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).

Este producto medicinal contiene Aspartame (E951), fuente de fenilalanina. Puede ser dañino para personas con fenilcetonuria.

Reacciones adversas:

Se han experimentado los siguientes efectos indeseables con las frecuencias indicadas posteriormente, en los pacientes tratados con betahistina en los estudios clínicos controlados con placebo [muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$)].

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos indeseables
Trastornos gastrointestinales	Comunes	- Náusea - Dispepsia
Trastornos del sistema nervioso	Comunes	Cefalea
Además de estos eventos reportados durante los estudios clínicos, se han reportado espontáneamente los siguientes efectos indeseables durante el uso post-mercadeo y en la literatura científica. No puede establecerse la frecuencia partiendo de los datos disponibles, por lo tanto son clasificados como “desconocidos”.		
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida	Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, anafilaxis

Trastornos gastrointestinales	Desconocida	Molestias gástricas leves (por ejemplo, vómito, dolor gastrointestinal, distensión abdominal y meteorismo). Estas molestias pueden tratarse tomando la dosis durante las comidas o reduciendo la dosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Reacciones de hipersensibilidad cutánea y subcutánea, en particular, edema angioneurótico, urticaria, erupción cutánea y prurito

Interacciones:

No se han hecho estudios de interacción *in vivo*. Basados en los datos *in vitro* no se espera inhibición *in vivo* de las enzimas del citocromo P450.

Los datos *in vitro* indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por las drogas que inhiben la monoamino-oxidasa (MAO), incluyendo MAO subtipo B (por ejemplo, selegilina). Se recomienda precaución al usar simultáneamente la betahistina y los inhibidores de la MAO (incluyendo MAO-B selectivos).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, en teoría la interacción de la betahistina con las antihistaminas puede afectar la eficacia de una de estas drogas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación debe ser adaptada individualmente según la respuesta del paciente. Solo en algunas veces podrá observarse mejoría después de unos pocos meses de tratamiento. Existen evidencias de que el tratamiento instaurado desde la aparición de la enfermedad previene la progresión de la misma y/o la pérdida de audición en las fases tardías de la enfermedad.

Betaserc 24 mg tabletas orodispersables: Se deben colocar sobre la lengua y permitir que se desintegren antes de tragarlas con o sin agua.

La dosis para adultos es 48 mg, dividida durante el día.

Tabletas de 24 mg
1 tableta
2 veces al día

Población pediátrica:

El Betaserc no está recomendado para ser usado en niños menores de 18 años de edad, debido a que existen datos insuficientes acerca de la seguridad y eficacia del producto en esta población de pacientes.

Población geriátrica:

Aunque existen datos limitados de los estudios clínicos en este grupo de pacientes, la extensa experiencia post-mercadeo sugiere que no se requieren hacer ajustes de la dosis en esta población de pacientes.

Deterioro renal:

No se dispone de estudios clínicos específicos en este grupo de pacientes, pero según la experiencia post-mercadeo no parece ser necesario hacer ajuste de la dosis en esta condición clínica.

Deterioro hepático:

No se dispone de estudios clínicos específicos en este grupo de pacientes, pero según la experiencia post-mercadeo no parece ser necesario hacer ajuste de la dosis en esta condición clínica.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.6.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión R0/2015 y la Información para prescribir versión LBL00030412 Abril 2013, para el producto de la referencia

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

3.1.5.4. PEROXIDO DE BENZOILO

Expediente : 20095018
Radicado : 2015083956
Fecha : 02/07/2015
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol
Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g del producto contiene 20.830 g de peróxido de benzoilo

Forma farmacéutica: Espuma tópica en aerosol

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas. De ocurrir irritación o excesiva resequead de la piel descontinúe su uso por varios días. Si está bajo tratamiento, consulte a su médico inmediatamente. Puede decolorar el pelo y las telas a color.

Precauciones y Advertencias: Evítese el contacto con los ojos, los labios y las membranas mucosas. Puede decolorar el cabello y las telas. Hipersensibilidad al medicamento. Si hay heridas en la piel puede dejar cicatrices permanentes

Reacciones adversas:

La aplicación tópica de peróxido de benzoilo puede producir irritación de la piel, particularmente al inicio del tratamiento. En algunos pacientes, la irritación puede requerir reducir la frecuencia de aplicación o suspensión temporal del tratamiento. La sequedad de la piel, descamación, erupciones, y transitorios locales también pueden producir edema. Sensibilización por contacto tiene se ha informado en algunos pacientes que utilizan los preparados que contienen peróxido de benzoilo. Se debe tener precaución cuando se aplica cerca de los ojos, la boca y otras membranas mucosas, y en el cuello y otras áreas sensibles. Los pacientes deben ser alertados de la propiedad blanqueadora del peróxido de benzoilo.

Interacciones: No debe utilizarse simultáneamente con: limpiadores abrasivos o desecantes, preparados con alcohol, derivados de vitamina A, salicilatos y azufre.

Dosificación y Grupo Etario:

Lavar y secar el área afectada de acné y aplicar

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información clínica con la concentración propuesta que justifiquen su utilidad y seguridad con respecto a las concentraciones que ya se encuentran incluidas en Normas Farmacológicas.

3.1.5.5. TADALAFILO

Expediente : 20095152
Radicado : 2015085658
Fecha : 06/07/2015
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada Tableta Orodispersable contiene 20mg de tadalafilo

Forma Farmacéutica: Tableta Orodispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al Tadalafilo o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones y advertencias:

No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la Actividad sexual no está aconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Hay un riesgo aumentado de neuropatía óptica isquémica no arterítica con su uso. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene. No se recomienda su uso con otros medicamentos

indicados en la disfunción eréctil.

Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueadores alfa adrenérgicos, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión sintomática.

Riesgo potencial de pérdida súbita de la audición. Riesgo Potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada. El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial. Entre los eventos adversos cardiovasculares han sido descritos angina de pecho, hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. Entre los dermatológicos se han incluido la aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración. Los eventos adversos relacionados con el sistema digestivo han incluido dispepsia, diarrea, boca seca, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima y glutamil transpeptidasa (GGT). En el sistema genitourinario se ha encontrado la aparición de erecciones súbitas y priapismo.

En el sistema musculoesquelético se han reportado mialgias, artralgias y cervicalgias. Los eventos adversos respiratorios han incluido congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En el sistema nervioso se han incluido dolor de cabeza, mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Los eventos adversos oftalmológicos incluyen visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al tadalafilo, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de stevens-johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

Interacciones:

El Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 lo que supone interacciones importantes con inhibidores o inductores enzimáticos de esta vía metabólica. A continuación se describen las interacciones más importantes.

Efectos aditivos hipotensores

Se pueden presentar efectos hipotensivos aditivos con el consume simultáneo de alcohol, amlodipino, diltiazem, metoprolol, clonidina, doxazosina, enalapril, otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y diuréticos. El uso de donantes de óxido nítrico como el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide están absolutamente contraindicados; al ser administrados con Tadalafilo pueden tener un efecto aditivo vasodilatatorio potencialmente fatal. En caso de ser necesario el uso de estos fármacos, se recomienda esperar 72 horas desde la última dosis de Tadalafilo.

Interacciones con CYP3A4

Aumentan los niveles de Tadalafilo por inhibición del CYP3A4 el uso simultáneo con antiácidos, Antimicóticos azólicos como ketoconazol, carbamazepina, cimetidina, ciclosporina, dasatinib, dronedarona, fluvoxamina, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido, metronidazol, jugo de Uva, sertralina, zafirlukast, eritromicina. Disminuyen los niveles de Tadalafilo el consumo simultáneo con deferasirox, desipramina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, rifampicina.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación: Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafilo es de 5 mg previo a la relación sexual; puede llegar a utilizarse una dosis de hasta 20 mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con un mínimo de media hora de anticipación a la relación sexual.

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 radicado bajo el número de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el principio activo se encuentra en el grupo II de la Clasificación Biofarmacéutica, es decir que es de baja solubilidad y alta permeabilidad, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con el innovador.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. PLASIL® ENZIMÁTICO

Expediente : 20095343
Radicado : 2015087953
Fecha : 03/07/2015
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene:

Metoclopramida monoclorhidrato 6,36 mg
Dimeticona 50 mg
Pancreatina 210 U FIP

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta (Grageas)

Indicaciones: Dispepsias gastrointestinales o pancreáticas

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad o intolerancia a metoclopramida o a cualquiera de sus otros componentes.

- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación u otras condiciones en las que el aumento de la motilidad gastrointestinal sea peligroso.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Sospecha o confirmación de feocromocitoma (puede provocar crisis hipertensivas).
- Uso en niños menores de 1 año de edad debido al riesgo de alteraciones extrapiramidales por metoclopramida.
- Uso combinado con levodopa o agonistas dopaminérgicos por antagonismo mutuo con metoclopramida.
- Puede exacerbar los síntomas en la enfermedad de Parkinson

- Antecedentes de metahemoglobinemia con metoclopramida o de deficiencia de NADH citocromo-b5 reductasa.
- No administrar concomitantemente con fenotiazinas, ni a pacientes con oclusión intestinal mecánica, pancreatitis aguda, feocromocitoma.
- Uso concomitante con medicamentos que puedan causar reacciones extrapiramidales.
- Epilepsia, por aumento del riesgo de la gravedad y/o frecuencia de las crisis.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con metoclopramida pueden presentarse síntomas extrapiramidales. Particularmente adultos jóvenes y/o cuando se usan altas dosis. Estas reacciones pueden resolver completamente después de la interrupción del tratamiento. Puede ser necesario el manejo sintomático de este tipo de reacciones (benzodiazepinas en niños y/o sustancias anticolinérgicas antiparkinsonianas en adultos).

El tratamiento no debe exceder 3 meses debido al riesgo de discinesia tardía.

Se debe respetar el intervalo de tiempo entre cada administración de Plasil Enzimático® especificado en la posología; aun en el caso de vómito o rechazo de la dosis, para evitar la sobre-dosificación.

No se recomienda metoclopramida en pacientes epilépticos porque las benzamidas pueden disminuir el umbral epiléptico.

En pacientes con deterioro renal o hepático se recomienda reducción de la dosis.

Así como sucede con los neurolépticos, puede presentarse Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) caracterizado por hipertermia, trastornos extrapiramidales, inestabilidad autonómica y elevación de CPK. Por lo tanto se debe tener precaución si se presenta fiebre, uno de los síntomas de SNM, y la metoclopramida debe ser suspendida si se sospecha un SNM.

Se ha reportado metahemoglobinemia relacionada con la deficiencia de reductasa NADH del citocromo b5, en tales casos se debe discontinuar de manera inmediata y permanente el tratamiento con metoclopramida e instaurar medidas apropiadas.

La metoclopramida puede inducir torsión de puntas (“torsade de pointes”), por lo tanto se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocido para

prolongación del intervalo QT, por ejemplo: Trastorno electrolítico no corregido (hipokalemia, hipomagnesemia); Síndrome congénito del QT largo; bradicardia.

El uso concomitante con productos medicinales que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos.

Se han descrito casos de depresión, incluso con tendencias suicidas, después de la administración de metoclopramida a pacientes con historial de depresión, por lo que el fármaco sólo se deberá administrar en estos casos si los beneficios superan los posibles riesgos.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de la frecuencia cuando aplica: Muy comunes ≥ 10 %; Comunes ≥ 1 y < 10 %; No comunes $\geq 0,1$ y < 1 %; Raras $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy raras $< 0,01$ %; desconocidas (no se puede estimar con los datos disponibles).

Alteraciones del Sistema nervioso:

Muy común: somnolencia

Comunes: Trastornos extrapiramidales que incluso pueden presentarse tras la administración de una sola dosis particularmente en niños y adultos jóvenes, síndrome parkinsoniano, acatisia.

No comunes: distonía aguda y discinesia, nivel de conciencia disminuido.

Raras: convulsiones

Desconocidas: discinesia tardía, durante o después de tratamiento prolongado particularmente en adultos mayores. Síndrome neuroléptico maligno.

Alteraciones psiquiátricas:

Comunes: Depresión

No comunes: Alucinaciones

Raras: Confusión

Desconocidas: Ideación suicida

Alteraciones gastrointestinales:

Desconocido: en niños con fibrosis quística, se ha reportado íleo y constipación, especialmente cuando son tratados con altas dosis de enzimas de pancreatina.

Desconocido: vómito

Comunes: Diarrea.

Desconocido: irritación de la mucosa oral.

Alteraciones hematológicas y linfáticas:

Desconocidas: Metahemoglobinemia que puede ser relacionada la deficiencia de reductasa NADH del citocromo b5, particular mente en neonatos.

-Sulfahemoglobinemia, especialmente con la administración concomitante de altas dosis de sustancias que liberen sulfuro.

Alteraciones endocrinas:

No comunes: Amenorrea, hiperprolactinemia

Raras: Galactorrea

Desconocidas: Ginecomastia

-Alteraciones endocrinas durante tratamientos prolongados en relación con hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea, ginecomastia).

Alteraciones generales y reacciones en el sitio de administración:

Comunes: Astenia.

No comunes: hipersensibilidad

Desconocidas: Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico con la formulación intravenosa).

Alteraciones cardíacas:

No comunes: Bradicardia, especialmente con la formulación intravenosa.

Desconocidas: Prolongación del QT y torsión de puntas ("Torsade de pointes"), bloqueo auriculoventricular particularmente con la presentación endovenosa, paro cardíaco, con presentación poco tiempo después de la administración endovenosa y que puede ser subsecuente con bradicardia.

Aumento de la presión sanguínea en pacientes con o sin feocromocitoma.

Alteraciones vasculares con metoclopramida:

Comunes: Hipotensión.

Alteraciones del Sistema Inmune:

Desconocida: reacciones anafilácticas incluyendo urticaria y angioedema.

Alteraciones renales y urinarias:

Desconocida: se ha reportado hiperuricosuria cuando se consumen altas dosis de pancreatina.

Interacciones:

Combinación contraindicada:

Levodopa o agonistas dopaminérgicos debido a que en combinación con metoclopramida tienen antagonismo mutuo.

Combinación que debe ser evitada:

Alcohol, dado que potencia los efectos sedantes de metoclopramida. Combinaciones para ser tomadas en cuenta:

- Anticolinérgicos y derivados de la morfina, ambos tienen antagonismo con metoclopramida en la motilidad intestinal.
- Los medicamentos depresores del SNC (derivados de la morfina, hipnóticos, ansiolíticos, antihistamínicos H1, antidepresivos sedantes, barbitúricos, clonidina y demás relacionados) potencian los efectos depresores del SNC de metoclopramida.
- Neurolépticos: metoclopramida puede tener efectos aditivos con la ocurrencia de alteraciones extrapiramidales.
- Debido al efecto procinético de metoclopramida la absorción de ciertos medicamentos puede ser modificada.

Digoxina: la metoclopramida puede disminuir la biodisponibilidad de la digoxina, se requiere un monitoreo cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Ciclosporina: la metoclopramida incrementa la biodisponibilidad de la ciclosporina. Se requiere un monitoreo cuidadoso de los niveles de concentración plasmática de ciclosporina.

- Mivacurium y suxametonio: la inyección de metoclopramida puede prolongar la duración del bloqueo neuromuscular. (por medio de la inhibición de la colinesterasa plasmática).
- Inhibidores fuertes de CYP2D6 como la fluoxetina: Los niveles de exposición a metoclopramida se aumentan cuando se co-administra con Inhibidores fuertes de CYP2D6 como la fluoxetina.

Cuando se administran concomitantemente:

- La pancreatina puede reducir el efecto de acarbosa y por lo tanto, no debe administrarse concomitantemente.
- El carbonato de calcio y /o el hidróxido de magnesio puede reducir el efecto de la pancreatina.
- La cimetidina puede potenciar el efecto de la pancreatina.
- La pancreatina puede disminuir la absorción del ácido fólico.
- El consumo de pancreatina a largo plazo puede disminuir la absorción de hierro.

Uso en pacientes hipertensos: El hallazgo de que la metoclopramida libera catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial, sugiere que en estos casos debe

ser usada cautelosamente, al menos en pacientes recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa.

Uso en pacientes diabéticos: La parálisis gástrica (o éstasis gástrica), puede ser responsable de la dificultad en el control de algunos pacientes diabéticos. La insulina administrada puede comenzar a actuar antes de que los alimentos hayan desalojado el estómago y llevar al paciente a una hipoglucemia.

Teniendo en cuenta que la metoclopramida puede acelerar el tránsito alimenticio de estómago a intestino y consecuentemente al porcentaje de absorción de sustancias, la dosis de insulina y el tiempo de administración pueden requerir ser ajustados en estos pacientes.

La metoclopramida puede disminuir la absorción de los medicamentos que se absorben en el estómago (p. ej., digoxina), y acelerar la de los que lo hacen en el intestino delgado (p. ej., acetaminofén, tetraciclina, levodopa, etanol).

Dosificación y Grupo Etario:

Sólo debe administrarse a adultos.

Posología: 1 a 2 grageas 2 veces por día, 15 minutos antes de cada comida principal. La dosis máxima diaria recomendada de metoclopramida es 30 mg o 0,5 mg/kg.

Poblaciones especiales con relación a metoclopramida:

Niños: El uso de metoclopramida en menores de 1 año de edad está contraindicado. El uso de metoclopramida en niños y adolescentes con edades entre 1 y 18 años no es recomendado.

Ancianos: En pacientes ancianos se debe considerar una reducción de la dosis basada en la función hepática y renal y en general en la fragilidad.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática severa, se debe reducir la dosis al 50%.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 15 mL/min), la dosis diaria se debe disminuir un 75%. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina 15-60 mL/min), la dosis se debe disminuir un 50%.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información Prescriptiva Actualizada GLU V1.0 LRC 31/Marzo/2015 + CCDS V 8 de 20/Diciembre/2013 de Revisión Abril 2015
- Inserto versión Actualizada GLU V1.0 LRC 31/Marzo/2015 + CCDS V 8 de 20/Diciembre/2013 de Revisión Abril 2015

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene:

Metoclopramida monoclóhidrato 6,36 mg
Dimeticona 50 mg
Pancreatina 210 U FIP

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta (Grageas)

Indicaciones: Dispepsias gastrointestinales o pancreáticas

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad o intolerancia a metoclopramida o a cualquiera de sus otros componentes.

- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación u otras condiciones en las que el aumento de la motilidad gastrointestinal sea peligroso.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolepticos.
- Sospecha o confirmación de feocromocitoma (puede provocar crisis hipertensivas).
- Uso en niños menores de 1 año de edad debido al riesgo de alteraciones extrapiramidales por metoclopramida.
- Uso combinado con levodopa o agonistas dopaminérgicos por antagonismo mutuo con metoclopramida.
- Puede exacerbar los síntomas en la enfermedad de Parkinson
- Antecedentes de metahemoglobinemia con metoclopramida o de deficiencia de NADH citocromo-b5 reductasa.
- No administrar concomitantemente con fenotiazinas, ni a pacientes con oclusión intestinal mecánica, pancreatitis aguda, feocromocitoma.

- Uso concomitante con medicamentos que puedan causar reacciones extrapiramidales.
- Epilepsia, por aumento del riesgo de la gravedad y/o frecuencia de las crisis.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con metoclopramida pueden presentarse síntomas extrapiramidales. Particularmente adultos jóvenes y/o cuando se usan altas dosis. Estas reacciones pueden resolver completamente después de la interrupción del tratamiento. Puede ser necesario el manejo sintomático de este tipo de reacciones (benzodiazepinas en niños y/o sustancias anticolinérgicas antiparkinsonianas en adultos).

El tratamiento no debe exceder 3 meses debido al riesgo de discinesia tardía.

Se debe respetar el intervalo de tiempo entre cada administración de Plasil Enzimático® especificado en la posología; aun en el caso de vómito o rechazo de la dosis, para evitar la sobre-dosificación.

No se recomienda metoclopramida en pacientes epilépticos porque las benzamidas pueden disminuir el umbral epiléptico.

En pacientes con deterioro renal o hepático se recomienda reducción de la dosis.

Así como sucede con los neurolépticos, puede presentarse Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) caracterizado por hipertermia, trastornos extrapiramidales, inestabilidad autonómica y elevación de CPK. Por lo tanto se debe tener precaución si se presenta fiebre, uno de los síntomas de SNM, y la metoclopramida debe ser suspendida si se sospecha un SNM.

Se ha reportado metahemoglobinemia relacionada con la deficiencia de reductasa NADH del citocromo b5, en tales casos se debe discontinuar de manera inmediata y permanente el tratamiento con metoclopramida e instaurar medidas apropiadas.

La metoclopramida puede inducir torsión de puntas (“torsade de pointes”), por lo tanto se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocido para prolongación del intervalo QT, por ejemplo: Trastorno electrolítico no corregido (hipokalemia, hipomagnesemia); Síndrome congénito del QT largo; bradicardia.

El uso concomitante con productos medicinales que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos clase IA y III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos.

Se han descrito casos de depresión, incluso con tendencias suicidas, después de la administración de metoclopramida a pacientes con historial de depresión, por lo que el fármaco sólo se deberá administrar en estos casos si los beneficios superan los posibles riesgos.

Reacciones adversas:

Se utiliza la siguiente clasificación de la frecuencia cuando aplica: Muy comunes $\geq 10\%$; Comunes ≥ 1 y $<10\%$; No comunes $\geq 0,1$ y $<1\%$; Raras $\geq 0,01$ y $<0,1\%$; muy raras $<0,01\%$; desconocidas (no se puede estimar con los datos disponibles).

Alteraciones del Sistema nervioso:

Muy común: somnolencia

Comunes: Trastornos extrapiramidales que incluso pueden presentarse tras la administración de una sola dosis particularmente en niños y adultos jóvenes, síndrome parkinsoniano, acatisia.

No comunes: distonía aguda y discinesia, nivel de conciencia disminuido.

Raras: convulsiones

Desconocidas: discinesia tardía, durante o después de tratamiento prolongado particularmente en adultos mayores. Síndrome neuroléptico maligno.

Alteraciones psiquiátricas:

Comunes: Depresión

No comunes: Alucinaciones

Raras: Confusión

Desconocidas: Ideación suicida

Alteraciones gastrointestinales:

Desconocido: en niños con fibrosis quística, se ha reportado íleo y constipación, especialmente cuando son tratados con altas dosis de enzimas de pancreatina.

Desconocido: vómito

Comunes: Diarrea.

Desconocido: irritación de la mucosa oral.

Alteraciones hematológicas y linfáticas:

Desconocidas: Metahemoglobinemia que puede ser relacionada a la deficiencia de reductasa NADH del citocromo b5, particularmente en neonatos.

-Sulfahemoglobinemia, especialmente con la administración concomitante de altas dosis de sustancias que liberen sulfuro.

Alteraciones endocrinas:

No comunes: Amenorrea, hiperprolactinemia

Raras: Galactorrea

Desconocidas: Ginecomastia

-Alteraciones endocrinas durante tratamientos prolongados en relación con hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea, ginecomastia).

Alteraciones generales y reacciones en el sitio de administración:

Comunes: Astenia.

No comunes: hipersensibilidad

Desconocidas: Reacción anafiláctica (incluyendo shock anafiláctico con la formulación intravenosa).

Alteraciones cardíacas:

No comunes: Bradicardia, especialmente con la formulación intravenosa.

Desconocidas: Prolongación del QT y torsión de puntas (“Torsade de pointes”), bloqueo auriculoventricular particularmente con la presentación endovenosa, paro cardíaco, con presentación poco tiempo después de la administración endovenosa y que puede ser subsecuente con bradicardia.

Aumento de la presión sanguínea en pacientes con o sin feocromocitoma.

Alteraciones vasculares con metoclopramida:

Comunes: Hipotensión.

Alteraciones del Sistema Inmune:

Desconocida: reacciones anafilácticas incluyendo urticaria y angioedema.

Alteraciones renales y urinarias:

Desconocida: se ha reportado hiperuricosuria cuando se consumen altas dosis de pancreatina.

Interacciones:

Combinación contraindicada:

Levodopa o agonistas dopaminérgicos debido a que en combinación con metoclopramida tienen antagonismo mutuo.

Combinación que debe ser evitada:

Alcohol, dado que potencia los efectos sedantes de metoclopramida. **Combinaciones para ser tomadas en cuenta:**

- Anticolinérgicos y derivados de la morfina, ambos tienen antagonismo con metoclopramida en la motilidad intestinal.
- Los medicamentos depresores del SNC (derivados de la morfina, hipnóticos, ansiolíticos, antihistamínicos H1, antidepresivos sedantes, barbitúricos, clonidina y demás relacionados) potencian los efectos depresores del SNC de metoclopramida.
- Neurolépticos: metoclopramida puede tener efectos aditivos con la ocurrencia de alteraciones extrapiramidales.
- Debido al efecto procinético de metoclopramida la absorción de ciertos medicamentos puede ser modificada.

Digoxina: la metoclopramida puede disminuir la biodisponibilidad de la digoxina, se requiere un monitoreo cuidadoso de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Ciclosporina: la metoclopramida incrementa la biodisponibilidad de la ciclosporina. Se requiere un monitoreo cuidadoso de los niveles de concentración plasmática de ciclosporina.

- Mivacurium y suxametonio: la inyección de metoclopramida puede prolongar la duración del bloqueo neuromuscular. (por medio de la inhibición de la colinesterasa plasmática).
- Inhibidores fuertes de CYP2D6 como la fluoxetina: Los niveles de exposición a metoclopramida se aumentan cuando se co-administra con Inhibidores fuertes de CYP2D6 como la fluoxetina.

Cuando se administran concomitantemente:

- La pancreatina puede reducir el efecto de acarbosa y por lo tanto, no debe administrarse concomitantemente.
- El carbonato de calcio y/o el hidróxido de magnesio puede reducir el efecto de la pancreatina.
- La cimetidina puede potenciar el efecto de la pancreatina.
- La pancreatina puede disminuir la absorción del ácido fólico.
- El consumo de pancreatina a largo plazo puede disminuir la absorción de hierro.

Uso en pacientes hipertensos: El hallazgo de que la metoclopramida libera catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial, sugiere que en estos casos debe ser usada cautelosamente, al menos en pacientes recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa.

Uso en pacientes diabéticos: La parálisis gástrica (o éstasis gástrica), puede ser responsable de la dificultad en el control de algunos pacientes diabéticos. La insulina administrada puede comenzar a actuar antes de que los alimentos hayan desalojado el estómago y llevar al paciente a una hipoglucemia.

Teniendo en cuenta que la metoclopramida puede acelerar el tránsito alimenticio de estómago a intestino y consecuentemente al porcentaje de absorción de sustancias, la dosis de insulina y el tiempo de administración pueden requerir ser ajustados en estos pacientes.

La metoclopramida puede disminuir la absorción de los medicamentos que se absorben en el estómago (p. ej., digoxina), y acelerar la de los que lo hacen en el intestino delgado (p. ej., acetaminofén, tetraciclina, levodopa, etanol).

Dosificación y Grupo Etario:

Sólo debe administrarse a adultos.

Posología: 1 a 2 grageas 2 veces por día, 15 minutos antes de cada comida principal.

La dosis máxima diaria recomendada de metoclopramida es 30 mg o 0,5 mg/kg.

Poblaciones especiales con relación a metoclopramida:

Niños: El uso de metoclopramida en menores de 1 año de edad está contraindicado. El uso de metoclopramida en niños y adolescentes con edades entre 1 y 18 años no es recomendado.

Ancianos: En pacientes ancianos se debe considerar una reducción de la dosis basada en la función hepática y renal y en general en la fragilidad.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática severa, se debe reducir la dosis al 50%.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ≤ 15 mL/min), la dosis diaria se debe disminuir un 75%. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina 15-60 mL/min), la dosis se debe disminuir un 50%.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.4.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información Prescriptiva Actualizada GLU V1.0 LRC 31/Marzo/2015 + CCDS V 8 de 20/Diciembre/2013 de Revisión Abril 2015 y el Inserto versión Actualizada GLU V1.0 LRC 31/Marzo/2015 + CCDS V 8 de 20/Diciembre/2013 de Revisión Abril 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.6.2. WINADEINE

Expediente : 27363
Radicado : 2013123545
Fecha : 15/08/2014
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 500 mg, fosfato de codeína hemidrato equivalente a fosfato de codeína 8,0 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueleticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia renal o hepática. No administrar en menores de siete años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las modificaciones realizadas al producto de la referencia con el fin de dar cumplimiento a lo conceptuado en Acta 3 de 2014 numeral 3.6.1:

Inclusión en norma farmacológica del producto Acetaminofén 325 mg + fosfato de codeína 8 mg, en forma farmacéutica tableta.

Modificación de formulación cuyo principio activo en adelante: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 8 mg

Modificación de la dosificación quedando en adelante: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día

Modificación del grupo etario: Niños a partir de 12 años

Información prescriptiva Acetaminofén GLU V4 – LRC – 22 Nov de 2013 + codeína GLU V2 – LRC – 26 Sep 2013, revisión de agosto 2014.

La información farmacológica:

Precauciones:

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aun en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre- existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINES.

Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014 numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

Adicionalmente se recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg y fosfato de codeína 8 mg

Precauciones:

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aun en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre- existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINES.

Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Dosificación: Adultos y niños a partir de 12 años: 1 tableta 4 veces al día

Grupo etario: Niños a partir de 12 años

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

Información prescriptiva Acetaminofén GLU V4 – LRC – 22 Nov de 2013 + codeína GLU V2 – LRC – 26 Sep 2013, revisión de agosto 2014.

3.1.6.3. INTELENCE

Expediente : 19991326

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Radicado : 2014043655 / 2014137675
Fecha : 23/10/2014
Fecha C.R. : 21/08/2015
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene etravirina 100 mg y 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: En combinación con otros productos medicinales antirretrovirales, Intelence está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en paciente--s adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral, incluidos aquellos que tienen resistencia al inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la etravirina o a cualquiera de los excipientes. Se deberá advertir a los pacientes que la terapia antiretroviral actual no cura la infección por VIH y que no se ha comprobado que impida su transmisión a otras personas a través de la sangre o el contacto sexual. El paciente deberá continuar tomando las precauciones adecuadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014008636 de 19/09/2014, generado por concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2014, numeral 3.14.19., en el sentido de informar que la información para prescribir, incluye todas las concentraciones del producto Intelence: 25mg, 100mg, y 200mg.

La evaluación farmacológica para el producto Intelence® tabletas de 25mg fue aprobada en el Acta No. 09 del 26 de Febrero de 2013, numeral 3.1.6.1., en el cual se indicaba el grupo etario “niños y adolescentes (6 años o menos de 18 años de edad)”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2014, numeral 3.14.19., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión diciembre 13 de 2013 para el producto de la referencia.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

3.1.7.1. CALCIBON D SOYA TABLETAS

Expediente : 19947321
 Radicado : 2014123537
 Fecha : 2015/06/11
 Fecha CR : 2015/06/22
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene:

Citrato de Calcio Tetrahidrato polvo equivalente a 200mg de Calcio - Vitamina D3
 Colecalciferol equivalente a 200UI de Vitamina D3 - Oxido de Magnesio equivalente a 50mg de Magnesio - Isoflavonas de Soya al 40% equivalente a 25mg de isoflavonas

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento nutricional en mujeres posmenopáusicas, prevención y tratamiento de la osteoporosis, control de los síntomas climatéricos

Contraindicaciones: Hipercalcemia, hipelcalciuria. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese la administración concomitante con digitalicos.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar a cual Norma Farmacológica corresponde realmente, su condición de venta y si es necesario reclasificar como suplemento dietario o continua como medicamento el producto de la referencia.

Lo anterior debido a que mediante Acta No. 47 de 2011, numeral 3.1.2.6., para un producto que contiene los mismos principios activos con concentraciones similares la norma farmacológica es la 8.2.6.0.N20 y la condición de venta con formula facultativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un medicamento y se encuentra incluido en la Norma Farmacológica es 8.2.6.0.N20 y la condición de venta es con fórmula facultativa

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

**3.1.9.1. REVOLADE® TABLETAS 25 mg
REVOLADE® TABLETAS 50 mg**

Expediente : 20019167/20019264
Radicado : 2014134644/2014134647
Fecha : 13/07/2015
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:

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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003943 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.9.11 para continuar con 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/IP107 de fecha 29 de Mayo de 2014
- Información para prescribir versión GDS09/IP107 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 plaquetarios 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.
$> 400,000/\mu\text{l}$	Suspenda la administración de REVOLADE; incremente la frecuencia de la vigilancia plaquetaria a dos veces por semana. Una vez que el recuento plaquetario sea $< 150,000/\mu\text{l}$, 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:

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 anomalías importantes en las pruebas de funcionamiento hepático puede requerirse descontinuación de Revolade.

Anemia Aplásica Grave:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

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
$< 50,000/\mu\text{l}$ 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.
$\geq 200,000/\mu\text{l}$ a $\leq 400,000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuya la dosis diaria en 50 mg. Espere 2 semanas para evaluar la respuesta a este y a cualquier ajuste subsecuente.
$> 400,000/\mu\text{l}$	Suspenda REVOLADE durante un mínimo de una semana. Una vez que el recuento plaquetario sea $< 150,000/\mu\text{l}$, reinicie el tratamiento pero reduciendo 50 mg la dosis.
$> 400,000/\mu\text{l}$ 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 $> 50,000/\mu\text{L}$, la hemoglobina sea $> 10 \text{ g/dL}$ en ausencia de transfusión de eritrocitos, y una cuenta absoluta de neutrófilos $> 1 \times 10^9/\text{L}$ 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 $< 30,000/\mu\text{L}$, la hemoglobina a $< 9 \text{ g/dL}$ o los neutrófilos a $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$, 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 anormalidades 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:

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 hepatobiliares:

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:

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 $20,000/\mu\text{L}$ 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 $20,000/\mu\text{L}$, la hemoglobina fue 8.4g/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 anomalías 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 ratifica el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.9.11., en el sentido de recomendar negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que solo presentan un estudio Fase II, el cual no es suficiente para determinar la verdadera utilidad del producto en anemia aplásica grave.

**3.1.9.2. REMODULIN® INYECCIÓN 1 mg/mL
 REMODULIN® INYECCIÓN 2.5mg/mL
 REMODULIN® INYECCIÓN 5 mg/mL
 REMODULIN® INYECCIÓN 10mg/mL**

Expediente : 20087951 – 20087950 – 20054990- 20088578
 Radicado : 2014172107
 Fecha : 2015/07/
 Interesado : Ferrer Colombia S.A.S
 Fabricante : United Therapeutics Corporation

Composición: Cada 20 mL de solución inyectable contiene Treprostonilo 20 mg - Cada 20 mL de solución inyectable contiene Treprostonilo 50 mg - Cada 20mL de solución inyectable contiene Treprostonilo 100 mg - Cada 20 mL de solución inyectable contiene Treprostonilo 200 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (htap) clase funcional ii, iii y iv de NYHA/OMS

Contraindicaciones: las infusiones intravenosas crónicas de Remodulin® se administran a través de un catéter venoso central permanente. Esta vía se asocia al riesgo de bacteriemia y septicemia, que pueden ser fatales.

Remodulin® solo se empleará por clínicos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la HTAP. Se ajustará la dosis según la respuesta clínica, incluidos los síntomas del punto de infusión. No se debe reducir la dosis ni interrumpir la administración de forma brusca.

Dosificación y Grupo Etario:

HTAP en pacientes con síntomas de clase II-IV de la NYHA:

- Dosis inicial en pacientes que empiezan el tratamiento con infusión de prostaciclina: 1,25 ng/kg/min (o 0,625 ng/kg/min si no se tolera); aumento de dosis basado en la respuesta clínica (incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento; posteriormente, 2,5 ng/kg/min por semana). Experiencia limitada con dosis > 40 ng/kg/min. Deberá evitarse la interrupción brusca de la infusión.
- Insuficiencia hepática leve a moderada: Se reducirá la dosis inicial a 0,625 ng/kg/min con peso corporal ideal; se recomienda precaución al incrementar la dosis. Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios.

Vía de administración: Subcutáneo (SC) o Intravenoso (IV) solo como infusión continua.

Condición de Venta: Formula 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:

- Posología y administración
- Inserto versión 1.0 de 2015

Posología y administración:

HTAP en pacientes con síntomas de clase II-IV de la NYHA:

- Dosis inicial en pacientes que empiezan el tratamiento con infusión de prostaciclina: 1,25 ng/kg/min; aumento de dosis basado en la respuesta clínica (incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento; posteriormente, 2,5 ng/kg/min por semana). Evitar la interrupción brusca.
- Insuficiencia hepática leve a moderada: Reducir la dosis inicial a 0,625ng/kg/min. Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios

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

aprobar la modificación de posología para el producto de la referencia, quedando así:

Posología y administración:

HTAP en pacientes con síntomas de clase II-IV de la NYHA:

- Dosis inicial en pacientes que empiezan el tratamiento con infusión de prostaciclina: 1,25 ng/kg/min; aumento de dosis basado en la respuesta clínica (incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento; posteriormente, 2,5 ng/kg/min por semana).
Evitar la interrupción brusca.

Insuficiencia hepática leve a moderada: Reducir la dosis inicial a 0,625ng/kg/min.

Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir hipersensibilidad en las Contraindicaciones del Registro Sanitario y en el inserto solicitado.

3.1.9.3 INVIRASE TABLETA LACADA 500 mg

Expediente : 19960832
Radicado : 2015084845
Fecha : 2015/07/03
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Saquinavir Mesilato Equivalente A Saquinavir Base Libre 500mg/Tab

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1. Siempre debe administrarse en asociación con ritonavir y otros antirretrovíricos

Contraindicaciones)

1. Invirase/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al saquinavir, al ritonavir o a cualquier otro componente del medicamento.

2. Invirase/ritonavir no debe administrarse junto con fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales.
3. Invirase/Ritonavir Está contraindicado en pacientes con prolongación.
4. Invirase/ritonavir Está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo qt y con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida.
5. Está contraindicada la administración de invirase/ritonavir con algunos fármacos que presentan interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo pr o ambos.
6. Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La tabla 1 recoge los fármacos que no deben administrarse con invirase/ritonavir:

Grupo farmacológico	Fármacos del grupo con contraindicados con Invirase/ritonavir	Posible efecto secundario
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona	Arritmia potencialmente mortal
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Arritmia potencialmente mortal
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Toxicidad ergótica aguda
Estimulantes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Arritmia potencialmente mortal
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Simvastatina, lovastatina	Rabdomiólisis
Neurolépticos	Pimozida	Arritmia potencialmente mortal
	Quetiapina	Aumento de la toxicidad relacionada con la quetiapina
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam, midazolam oral	Sedación prolongada/aumentada
Antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidad hepatocelular grave

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 contraindicaciones advertencias y precauciones.
- Modificación de Interacciones farmacológicas
- Inserto versión CDS 19.0 diciembre 2014
- Información para prescribir versión CDS 19.0 diciembre 2014

Nueva Dosificación

Cuestiones que deben considerarse al empezar el tratamiento con Invirase
Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir (Invirase potenciado con ritonavir).

Los pacientes que no puedan ingerir los comprimidos recubiertos de Invirase deberían tomar las cápsulas de 200 mg. Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos recubiertos o cápsulas de Invirase, mezclar el contenido de una cápsulas de Invirase en jarabe de azúcar, jarabe de sorbitol (para pacientes con diabetes tipo I o intolerancia a la glucosa), o mermelada. Añadir 5 ml o una cucharadita del vehículo para el contenido de la cápsula de Invirase en un recipiente y agitar con una cuchara durante 30 a 60 segundos. La suspensión debe estar a temperatura ambiente antes de la administración. Para ritonavir, la formulación oral (80 mg/mL) o las cápsulas de 100 mg pueden ser usadas como se prescribe en la etiqueta de ritonavir.

Invirase se administra con otros inhibidores de la proteasa: Para la dosis recomendada y los posibles efectos adversos de otros fármacos antirretrovirales utilizados en la terapia de combinación, por favor consulte la información de prescripción completa para estos medicamentos. En los pacientes que ya toman ritonavir como parte de su régimen antirretrovírico, no es necesario administrar ritonavir adicional. Como con todas las terapias antirretrovirales, se recomienda el cumplimiento del régimen prescrito.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir. La pauta posológica recomendada habitual es la siguiente: 1.000 mg de Invirase dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con otros antirretrovíricos.

En los pacientes no tratados previamente y que comienzan el tratamiento con Invirase, la dosis inicial recomendada de Invirase es de 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento. Al cabo de 7 días, la dosis recomendada de Invirase es de 1.000 mg dos veces al día con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día.

Los pacientes que pasan inmediatamente del tratamiento con otro inhibidor de la proteasa administrado con ritonavir o con un régimen que incluya otro inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, sin un período de reposo farmacológico, deben comenzar el tratamiento con Invirase y mantenerlo a la dosis habitual recomendada de 1.000 mg dos veces al día con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Ritonavir debe tomarse simultáneamente con Invirase, en un plazo de 2 horas después de una comida.

Pautas posológicas especiales

Si se presentan efectos secundarios graves que puedan estar relacionados con Invirase, se debe suspender su administración. Invirase no debe administrarse a dosis menores de las recomendadas. Es posible que la combinación con otros antirretrovíricos haga necesaria una modificación posológica de los inhibidores de la proteasa, dado que podría aumentar la concentración plasmática.

Para las pautas posológicas en poblaciones especiales:

Pediatría:

No se han podido establecer recomendaciones de dosis para niños de 2 a ≤ 16 años de edad que sean verdaderamente eficaces y estén por debajo de los umbrales de relevancia para QT y prolongación del intervalo PR.

Geriatría:

La experiencia con pacientes mayores de 60 años es reducida. No hay datos disponibles para establecer una recomendación posológica en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe procederse con especial precaución.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada. Invirase está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Nuevas Contraindicaciones:

Invirase está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al saquinavir, o a cualquier otro componente de las cápsulas o los comprimidos recubiertos.
Invirase está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Invirase está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y/o con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida.

Está contraindicada la administración de Invirase con fármacos que presentan interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos. Invirase está contraindicado con otros fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales asociadas a los medicamentos administrados concomitantemente. La tabla 1 recoge los fármacos que están contraindicados con Invirase.

Tabla 1 Fármacos *conocidos por estar* contraindicados con Invirase

Fármacos de cada clase conocidos por estar contraindicado su uso con		Efecto secundario
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1	Alfuzosina	Las concentraciones potencialmente elevadas de alfuzosina pueden provocar hipotensión arterial.
Antiarrítmicos	Clase IA: (por ejemplo: quinidina en la UE) Clase IB (por ejemplo: lidocaína [sistémica])	Arritmia cardíaca potencialmente mortal

	Clase IC (por ejemplo: flecainida propafenona, bepridil) Clase III (por ejemplo: amiodarona, dofetilida)	
Antidepresivos	Trazodona	Las concentraciones elevadas de trazodona pueden provocar una arritmia cardíaca potencialmente mortal. Se han observado casos de hipotensión arterial, náuseas, mareos y síncope
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina Mizolastina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Antiinfecciosos	Claritromicina Eritromicina Halofantrina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidad hepatocelular grave
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Ergotismo agudo
Estimulantes de la motilidad gastrointestinal Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH Inhibidores de la HMG-CoA reductasa Inmunodepresores Neurolépticos	Cisaprida Atazanavir Simvastatina, lovastatina Tacrolimus Pimozida Clozapina Haloperidol	Arritmia cardíaca potencialmente mortal Arritmia cardíaca potencialmente mortal Rabdomiólisis Arritmia cardíaca potencialmente mort Arritmia cardíaca potencialmente mortal

	Clorpromazina Sertindol Tioridazina Ziprasidona Quetiapina	
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam, midazolam oral	Aumento de la toxicidad relacionada con la quetiapina Sedación prolongada o aumentada Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Otros medicamentos que son sustratos del CYP3A4	Dapsona Disopiramida Quinina	

Nuevas Advertencias y Precauciones generales

Aspectos que deben considerarse al empezar el tratamiento con Invirase:

Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir.

Los pacientes deben saber que el Invirase no cura la infección por el VIH, de modo que pueden seguir adquiriendo enfermedades asociadas con la infección por el VIH avanzada, como las infecciones oportunistas.

También se debe advertir a los pacientes de que podrían presentar reacciones adversas asociadas a los medicamentos administrados simultáneamente.

Anomalías de la conducción cardíaca y de la repolarización:

Se han observado prolongaciones proporcionales a la dosis de los intervalos QT y PR en voluntarios sanos que recibieron Invirase. Invirase está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida. Antecedentes familiares de muerte repentina en una edad joven pueden sugerir una prolongación congénita del intervalo QT. Está contraindicada la administración de Invirase con algunos fármacos que dan lugar a interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos. No se recomienda administrar Invirase a pacientes que reciban concomitantemente otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. Si se considera preciso su uso, es aconsejable actuar con cautela y se debe realizar un ECG si aparecen signos de arritmias cardíacas. Invirase debe utilizarse con precaución en pacientes que padezcan una cardiopatía estructural y en pacientes con antecedentes de anomalías del sistema de conducción cardíaca y con cardiopatía isquémica o

miocardiopatías, ya que estos pueden tener mayor riesgo de sufrir anomalías de la conducción cardíaca.

Se suspenderá la administración de Invirase si aparecen arritmias importantes o una prolongación significativa de los intervalos QT o PR. Generalmente las mujeres y los ancianos pueden ser más propensos a los efectos sobre el intervalo QT asociados al fármaco. La magnitud de la prolongación de los intervalos QT y PR puede aumentar a medida que se elevan las concentraciones del fármaco, por lo que no debe superarse la dosis recomendada de Invirase. No se ha estudiado el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado con Invirase en una dosis de 2.000 mg 1v/d potenciado con ritonavir en una dosis de 100 mg 1v/d, por lo que no se recomienda su administración.

Pacientes que comiencen el tratamiento con Invirase:

Antes de empezar la administración, debe realizarse un ECG. Los pacientes con un intervalo QT ≥ 450 mseg no deben comenzar el tratamiento con Invirase. En los pacientes con un intervalo QT < 450 mseg recomienda realizar un ECG bajo tratamiento.

En los pacientes no tratados previamente que comienzan el tratamiento con Invirase, se recomienda administrar Invirase 500 mg y ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día durante los 7 primeros días, y a continuación Invirase en dosis de 1.000 mg y ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el intervalo QT inicial es < 450 mseg, se sugiere realizar un ECG bajo tratamiento al cabo de 10 días de tratamiento aproximadamente. En presencia de un intervalo QT que aumente hasta > 480 mseg o una prolongación por encima del valor pretratamiento > 20 mseg debe retirarse Invirase.

Pacientes estables con Invirase y que requieran medicación concomitante que pueda elevar el intervalo QT o pacientes en tratamiento que pueda elevar el intervalo QT y que requieran concomitantemente Invirase, sin tratamiento alternativo disponible y con unos beneficios esperados superiores a los riesgos:

Antes de iniciarse el tratamiento concomitante, debe realizarse un ECG, y los pacientes con un intervalo QT ≥ 450 mseg no deben recibir el tratamiento concomitante. En presencia de un intervalo QT basal < 450 mseg, debe realizarse un ECG en el curso del tratamiento. Si el intervalo QT aumenta posteriormente a > 480 mseg o se produce un incremento > 20 mseg después de iniciado el tratamiento concomitante, el médico se guiará por su juicio clínico para suspender la administración de Invirase, del tratamiento concomitante o de ambos.

Insuficiencia hepática:

Invirase está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada, según los pocos datos de los que se dispone. En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis, alcoholismo crónico u otras alteraciones hepáticas subyacentes, se han descrito casos de empeoramiento de la hepatopatía y desarrollo de hipertensión portal al comenzar el tratamiento Invirase. Entre los síntomas asociados se cuentan los siguientes:

Ictericia, ascitis, edema y, en ocasiones, varices esofágicas. Varios de estos pacientes fallecieron. No se ha determinado que exista una relación causal entre el tratamiento con saquinavir y el desarrollo de hipertensión portal. Debe considerarse la conveniencia de aumentar la vigilancia de los signos y síntomas de hepatotoxicidad.

Insuficiencia renal:

Dado que el saquinavir se metaboliza y se elimina principalmente por vía hepática, el aclaramiento renal constituye tan sólo una vía de eliminación secundaria. Por lo tanto, no es necesario reducir la dosis habitual en los pacientes con insuficiencia renal. Ahora bien, dado que no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda actuar con precaución cuando se prescriba Invirase en esta población.

Pacientes pediátricos:

No se han determinado la seguridad ni la eficacia del Invirase en pacientes menores de 2 años infectados por el VIH. No se han podido establecer recomendaciones de dosis para niños de 2 a ≤ 16 años de edad que sean verdaderamente eficaces y estén por debajo de los umbrales de relevancia para QT y prolongación del intervalo PR.

Pacientes ancianos:

La experiencia con pacientes mayores de 60 años es escasa.

Intolerancia a la lactosa:

Cada cápsula contiene 63,3 mg de lactosa (anhidra) y cada comprimido recubierto contiene

38,5 mg de lactosa (monohidrato). No deben tomar estos medicamentos los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa (trastorno autosómico-recesivo).

Pacientes con hemofilia:

Se ha descrito un aumento de las hemorragias (por ejemplo, hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis) en hemofílicos de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. A algunos pacientes se les administró factor VIII. En más de la mitad de los

casos notificados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa no se suspendió o pudo reintroducirse tras una interrupción pasajera. Se ha invocado una posible relación causal, aunque todavía se desconoce cuál puede ser el mecanismo de acción. Así pues, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que aumenten las hemorragias.

Diabetes mellitus e hiperglucemia:

Se han descrito casos de diabetes mellitus de desarrollo reciente, hiperglucemia o empeoramiento de una diabetes preexistente en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos de ellos, la hiperglucemia era grave y en ocasiones se asoció a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban complicaciones médicas, algunas de las cuales requerían tratamiento con fármacos que se han asociado con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de la proteasa y la aparición de hiperglucemia o diabetes mellitus.

Redistribución del tejido adiposo:

En los pacientes que reciben politerapia antirretrovírica se ha observado redistribución y acumulación del tejido adiposo corporal, consistente en obesidad central, aumento del tejido adiposo dorsocervical (cuello de bisonte), emaciación periférica, hipertrofia mamaria y “aspecto cushingoide”. La politerapia antirretrovírica se ha asociado también a anomalías metabólicas, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia. La gravedad de estos trastornos metabólicos varía dentro de cada uno de los tres grupos de antirretrovíricos y entre ellos (inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa [INTI] e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa [INNTI]). La edad avanzada, una larga duración del tratamiento antirretrovírico, el uso de estavudina, la hipertrigliceridemia y la hiperlactemia comportan un mayor riesgo de lipodistrofia. La exploración clínica debe incluir la evaluación de los signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se aconseja vigilar la lipidemia y la glucemia. En caso de alteraciones metabólicas, debe considerarse la posibilidad de cambiar el tratamiento antirretrovírico o administrar un tratamiento específico para corregirlas (por ejemplo, con hipolipidemiantes). En la actualidad, se desconocen los mecanismos de estos fenómenos y las consecuencias a largo plazo, incluido el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (también denominado síndrome de reconstitución inmunitaria, síndrome de reactivación inmunitaria o enfermedad de restauración inmunitaria).

Se han notificado casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico de combinación, incluido Invirase. Durante la fase inicial del tratamiento antirretrovírico de combinación en pacientes con inmunodeficiencia intensa se puede desarrollar una reacción inflamatoria general a microorganismos patógenos oportunistas que no provocan síntomas o residuales o a autoantígenos, y pueden producirse afecciones clínicas graves o el agravamiento de los síntomas, que quizá precisen más evaluación y tratamiento.

También se han notificado trastornos autoinmunitarios en el marco de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el inicio es más variable y puede producirse muchos meses después de comenzar el tratamiento.

Nuevas Interacciones:

El saquinavir puede interactuar y modificar la farmacocinética de otros fármacos que son sustratos del CYP3A4, de la glucoproteína P (GPP) o de ambos, y debe usarse con precaución.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones advertencias y precauciones.**
- **Modificación de Interacciones farmacológicas**
- **Inserto versión CDS 19.0 diciembre 2014**
- **Información para prescribir versión CDS 19.0 diciembre 2014**

Nueva Dosificación

Cuestiones que deben considerarse al empezar el tratamiento con Invirase
Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir (Invirase potenciado con ritonavir).

Los pacientes que no puedan ingerir los comprimidos recubiertos de Invirase deberían tomar las cápsulas de 200 mg. Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos recubiertos o cápsulas de Invirase, mezclar el contenido de una cápsulas de Invirase en jarabe de azúcar, jarabe de sorbitol (para pacientes con diabetes tipo I o intolerancia a la glucosa), o mermelada. Añadir 5 ml o una cucharadita del vehículo para el contenido de la cápsula de Invirase en un recipiente y agitar con una cuchara durante 30 a 60 segundos. La suspensión

debe estar a temperatura ambiente antes de la administración. Para ritonavir, la formulación oral (80 mg/mL) o las cápsulas de 100 mg pueden ser usadas como se prescribe en la etiqueta de ritonavir.

Invirase se administra con otros inhibidores de la proteasa: Para la dosis recomendada y los posibles efectos adversos de otros fármacos antirretrovirales utilizados en la terapia de combinación, por favor consulte la información de prescripción completa para estos medicamentos. En los pacientes que ya toman ritonavir como parte de su régimen antirretrovírico, no es necesario administrar ritonavir adicional.

Como con todas las terapias antirretrovirales, se recomienda el cumplimiento del régimen prescrito.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir. La pauta posológica recomendada habitual es la siguiente: 1.000 mg de Invirase dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con otros antirretrovíricos.

En los pacientes no tratados previamente y que comienzan el tratamiento con Invirase, la dosis inicial recomendada de Invirase es de 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento. Al cabo de 7 días, la dosis recomendada de Invirase es de 1.000 mg dos veces al día con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día.

Los pacientes que pasan inmediatamente del tratamiento con otro inhibidor de la proteasa administrado con ritonavir o con un régimen que incluya otro inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, sin un período de reposo farmacológico, deben comenzar el tratamiento con Invirase y mantenerlo a la dosis habitual recomendada de 1.000 mg dos veces al día con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Ritonavir debe tomarse simultáneamente con Invirase, en un plazo de 2 horas después de una comida.

Pautas posológicas especiales

Si se presentan efectos secundarios graves que puedan estar relacionados con Invirase, se debe suspender su administración. Invirase no debe administrarse a

dosis menores de las recomendadas. Es posible que la combinación con otros antirretrovíricos haga necesaria una modificación posológica de los inhibidores de la proteasa, dado que podría aumentar la concentración plasmática.

Para las pautas posológicas en poblaciones especiales:

Pediatría:

No se han podido establecer recomendaciones de dosis para niños de 2 a ≤ 16 años de edad que sean verdaderamente eficaces y estén por debajo de los umbrales de relevancia para QT y prolongación del intervalo PR.

Geriatría:

La experiencia con pacientes mayores de 60 años es reducida. No hay datos disponibles para establecer una recomendación posológica en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe procederse con especial precaución.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada. Invirase está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Nuevas Contraindicaciones:

Invirase está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al saquinavir, o a cualquier otro componente de las cápsulas o los comprimidos recubiertos.

Invirase está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Invirase está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y/o con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida.

Está contraindicada la administración de Invirase con fármacos que presentan interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos. Invirase está contraindicado con otros fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales asociadas a los medicamentos administrados concomitantemente. La tabla 1 recoge los fármacos que están contraindicados con Invirase.

Tabla 1 Fármacos conocidos por estar contraindicados con Invirase

Fármacos de cada clase conocidos por estar contraindicado su uso con		Efecto secundario
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1	Alfuzosina	Las concentraciones potencialmente elevadas de alfuzosina pueden provocar hipotensión arterial.
Antiarrítmicos	Clase IA: (por ejemplo: quinidina en la UE) Clase IB (por ejemplo: lidocaína [sistémica]) Clase IC (por ejemplo: flecainida propafenona, bepridil) Clase III (por ejemplo: amiodarona, dofetilida)	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Antidepresivos	Trazodona	Las concentraciones elevadas de trazodona pueden provocar una arritmia cardíaca potencialmente mortal. Se han observado casos de hipotensión arterial, náuseas, mareos y síncope
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina Mizolastina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Antiinfecciosos	Claritromicina Eritromicina Halofantrina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidad hepatocelular grave
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Ergotismo agudo

Estimulantes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH	Atazanavir	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Simvastatina, lovastatina	Rabdomiólisis
Inmunodepresores	Tacrolimus	Arritmia cardíaca potencialmente mort
Neurolépticos	Pimozida Clozapina Haloperidol Clorpromazina Sertindol Tioridazina Ziprasidona Quetiapina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam, midazolam oral	Aumento de la toxicidad relacionada con la quetiapina Sedación prolongada o aumentada
Otros medicamentos que son sustratos del CYP3A4	Dapsona Disopiramida Quinina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal

Nuevas Advertencias y Precauciones generales

Aspectos que deben considerarse al empezar el tratamiento con Invirase:

Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir.

Los pacientes deben saber que el Invirase no cura la infección por el VIH, de modo que pueden seguir adquiriendo enfermedades asociadas con la infección por el VIH avanzada, como las infecciones oportunistas.

También se debe advertir a los pacientes de que podrían presentar reacciones adversas asociadas a los medicamentos administrados simultáneamente.

Anomalías de la conducción cardíaca y de la repolarización:

Se han observado prolongaciones proporcionales a la dosis de los intervalos QT y PR en voluntarios sanos que recibieron Invirase. Invirase está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida. Antecedentes familiares de muerte repentina en una edad joven pueden sugerir una prolongación congénita del intervalo QT. Está contraindicada la administración de Invirase con algunos fármacos que dan lugar a interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos. No se recomienda administrar Invirase a pacientes que reciban concomitantemente otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. Si se considera preciso su uso, es aconsejable actuar con cautela y se debe realizar un ECG si aparecen signos de arritmias cardíacas. Invirase debe utilizarse con precaución en pacientes que padezcan una cardiopatía estructural y en pacientes con antecedentes de anomalías del sistema de conducción cardíaca y con cardiopatía isquémica o miocardiopatías, ya que estos pueden tener mayor riesgo de sufrir anomalías de la conducción cardíaca.

Se suspenderá la administración de Invirase si aparecen arritmias importantes o una prolongación significativa de los intervalos QT o PR. Generalmente las mujeres y los ancianos pueden ser más propensos a los efectos sobre el intervalo QT asociados al fármaco. La magnitud de la prolongación de los intervalos QT y PR puede aumentar a medida que se elevan las concentraciones del fármaco, por lo que no debe superarse la dosis recomendada de Invirase. No se ha estudiado el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado con Invirase en una dosis de 2.000 mg 1v/d potenciado con ritonavir en una dosis de 100 mg 1v/d, por lo que no se recomienda su administración.

Pacientes que comiencen el tratamiento con Invirase:

Antes de empezar la administración, debe realizarse un ECG. Los pacientes con un intervalo QT ≥ 450 mseg no deben comenzar el tratamiento con Invirase. En los pacientes con un intervalo QT <450 msec recomienda realizar un ECG bajo tratamiento.

En los pacientes no tratados previamente que comienzan el tratamiento con Invirase, se recomienda administrar Invirase 500 mg y ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día durante los 7 primeros días, y a continuación Invirase en dosis de 1.000 mg y ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el intervalo

QT inicial es <450 mseg, se sugiere realizar un ECG bajo tratamiento al cabo de 10 días de tratamiento aproximadamente.

En presencia de un intervalo QT que aumente hasta > 480 mseg o una prolongación por encima del valor pretratamiento > 20 mseg debe retirarse Invirase.

Pacientes estables con Invirase y que requieran medicación concomitante que pueda elevar el intervalo QT o pacientes en tratamiento que pueda elevar el intervalo QT y que requieran concomitantemente Invirase, sin tratamiento alternativo disponible y con unos beneficios esperados superiores a los riesgos:

Antes de iniciarse el tratamiento concomitante, debe realizarse un ECG, y los pacientes con un intervalo QT ≥ 450 mseg no deben recibir el tratamiento concomitante. En presencia de un intervalo QT basal < 450 mseg, debe realizarse un ECG en el curso del tratamiento. Si el intervalo QT aumenta posteriormente a > 480 mseg o se produce un incremento > 20 mseg después de iniciado el tratamiento concomitante, el médico se guiará por su juicio clínico para suspender la administración de Invirase, del tratamiento concomitante o de ambos.

Insuficiencia hepática:

Invirase está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada, según los pocos datos de los que se dispone. En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis, alcoholismo crónico u otras alteraciones hepáticas subyacentes, se han descrito casos de empeoramiento de la hepatopatía y desarrollo de hipertensión portal al comenzar el tratamiento Invirase. Entre los síntomas asociados se cuentan los siguientes:

Ictericia, ascitis, edema y, en ocasiones, varices esofágicas. Varios de estos pacientes fallecieron. No se ha determinado que exista una relación causal entre el tratamiento con saquinavir y el desarrollo de hipertensión portal. Debe considerarse la conveniencia de aumentar la vigilancia de los signos y síntomas de hepatotoxicidad.

Insuficiencia renal:

Dado que el saquinavir se metaboliza y se elimina principalmente por vía hepática, el aclaramiento renal constituye tan sólo una vía de eliminación secundaria. Por lo tanto, no es necesario reducir la dosis habitual en los

pacientes con insuficiencia renal. Ahora bien, dado que no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda actuar con precaución cuando se prescriba Invirase en esta población.

Pacientes pediátricos:

No se han determinado la seguridad ni la eficacia del Invirase en pacientes menores de 2 años infectados por el VIH. No se han podido establecer recomendaciones de dosis para niños de 2 a ≤ 16 años de edad que sean verdaderamente eficaces y estén por debajo de los umbrales de relevancia para QT y prolongación del intervalo PR.

Pacientes ancianos:

La experiencia con pacientes mayores de 60 años es escasa.

Intolerancia a la lactosa:

Cada cápsula contiene 63,3 mg de lactosa (anhidra) y cada comprimido recubierto contiene

38,5 mg de lactosa (monohidrato). No deben tomar estos medicamentos los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa (trastorno autosómico-recesivo).

Pacientes con hemofilia:

Se ha descrito un aumento de las hemorragias (por ejemplo, hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis) en hemofílicos de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. A algunos pacientes se les administró factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa no se suspendió o pudo reintroducirse tras una interrupción pasajera. Se ha invocado una posible relación causal, aunque todavía se desconoce cuál puede ser el mecanismo de acción. Así pues, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que aumenten las hemorragias.

Diabetes mellitus e hiperglucemia:

Se han descrito casos de diabetes mellitus de desarrollo reciente, hiperglucemia o empeoramiento de una diabetes preexistente en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos de ellos, la hiperglucemia era grave y en ocasiones se asoció a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban complicaciones médicas, algunas de las cuales requerían tratamiento con fármacos que se han asociado con el desarrollo de diabetes mellitus o

hiperglucemia. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de la proteasa y la aparición de hiperglucemia o diabetes mellitus.

Redistribución del tejido adiposo:

En los pacientes que reciben politerapia antirretrovírica se ha observado redistribución y acumulación del tejido adiposo corporal, consistente en obesidad central, aumento del tejido adiposo dorsocervical (cuello de bisonte), emaciación periférica, hipertrofia mamaria y “aspecto cushingoide”. La politerapia antirretrovírica se ha asociado también a anomalías metabólicas, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia. La gravedad de estos trastornos metabólicos varía dentro de cada uno de los tres grupos de antirretrovíricos y entre ellos (inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa [INTI] e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa [INNTI]). La edad avanzada, una larga duración del tratamiento antirretrovírico, el uso de estavudina, la hipertrigliceridemia y la hiperlactecemia comportan un mayor riesgo de lipodistrofia. La exploración clínica debe incluir la evaluación de los signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se aconseja vigilar la lipidemia y la glucemia. En caso de alteraciones metabólicas, debe considerarse la posibilidad de cambiar el tratamiento antirretrovírico o administrar un tratamiento específico para corregirlas (por ejemplo, con hipolipemiantes). En la actualidad, se desconocen los mecanismos de estos fenómenos y las consecuencias a largo plazo, incluido el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (también denominado síndrome de reconstitución inmunitaria, síndrome de reactivación inmunitaria o enfermedad de restauración inmunitaria).

Se han notificado casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico de combinación, incluido Inivase. Durante la fase inicial del tratamiento antirretrovírico de combinación en pacientes con inmunodeficiencia intensa se puede desarrollar una reacción inflamatoria general a microorganismos patógenos oportunistas que no provocan síntomas o residuales o a autoantígenos, y pueden producirse afecciones clínicas graves o el agravamiento de los síntomas, que quizá precisen más evaluación y tratamiento.

También se han notificado trastornos autoinmunitarios en el marco de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el inicio es más variable y puede producirse muchos meses después de comenzar el tratamiento.

Nuevas Interacciones:

El saquinavir puede interactuar y modificar la farmacocinética de otros fármacos que son sustratos del CYP3A4, de la glucoproteína P (GPP) o de ambos, y debe usarse con precaución.

3.1.9.4. ACETAMINOFEN JARABE X 150 mg / 5 ml

Expediente : 2203
Radicado : 2014150715 / 2015088205
Fecha : 2014/11/19
Interesado : Genfar S.A.
Fabricante : Genfar S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene acetaminofen polvo 3 g

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgesico, antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal

El interesado da respuesta al requerimiento No 2015004017 de 7 de abril de 2015 solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 02 de 2015 numeral 3.1.9.10. para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Información para prescribir versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para prescribir versión 1.0 Fecha de Revisión 09 de Septiembre de 2014 para el producto de la referencia.

3.1.9.5. SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 2015007735
Fecha : 2015/01/27
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : DSM Pharmaceuticals INC

Composición: Cada vial de 30 mL contiene 300 mg de eculizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con HPN:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis.

En pacientes con SHUA:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

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

- Modificación de Dosificación
- Información farmacológica
- Información para prescribir versión 4.0

Nueva Dosificación:

En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

El régimen de administración para la HPN en pacientes adultos (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos, cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

En el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

El régimen de administración para el SHUa en pacientes adultos (≥ 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

Pacientes Pediátricos

Los pacientes pediátricos HPN y SHUa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente;

En pacientes HPN y SHUa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos y pacientes pediátricos de SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de plasma	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o intercambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

-Información farmacológica:

- Inclusión de información clínica de 2 años correspondiente a los estudios C08-002A/B y C08-003A/B e información clínica de los estudios C10-003 Y C10-004 en pacientes con "Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) " para el producto Soliris® 300 mg solución para infusión intravenosa.
- Inclusión de la guía de dosificación para pacientes pediátricos con "Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)".

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

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1 CLOPIDOGREL

Expediente : 20094976
Radicado : 2015083681

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Fecha : 2015/07/07
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited, Unidad V Hyderabad, INDIA

Composición: Cada tableta recubierta contiene

Forma farmacéutica: tableta recubierta Clopidogrel 300mg

Indicaciones: Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular: En pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal

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:

Conceder la aprobación de los Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento Clopidogrel 300mg Tabletas.

Conceder la aprobación de los estudios in vitro (perfiles de disolución comparativa) para el medicamento Clopidogrel 75mg Tabletas, teniendo en cuenta que estos dos medicamentos tiene la misma formulación farmacéutica, pero en una concentración diferente y es proporcionalmente similar en su principio activo y excipientes (como se puede observar en las formulas cuali-cuantitativas anexadas), que el Clopidogrel 300mg, el cual cuenta con el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución comparativos para el producto en las concentraciones de 75 mg y 300 mg a pH 4.5 y 6.8., ya que solo presentó a pH 2.0

3.2.2 DULOXETINA

Expediente : 20094982
Radicado : 2015083725
Fecha : 2015/07/06
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene duloxetina 30 mg

Forma farmacéutica: cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del desorden depresivo mayor. Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Manejo del desorden de ansiedad generalizada. Tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, menores de 18 años. Hipersensibilidad, alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Inhibidores de la monoamino oxidasa. Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

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:

- 1- Conceder la aprobación de los Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento Duloxetina 60mg Cápsulas.
2. Conceder la aprobación de los estudios in vitro (perfiles de disolución comparativa) para el medicamento Duloxetina 30mg Cápsulas, teniendo en cuenta que estos dos medicamentos tiene la misma formulación farmacéutica, pero en una concentración

diferente y es proporcionalmente similar en su principio activo y excipientes (como se puede observar en las formulas cuali-cuantitativas anexadas), que la Duloxetine 60mg, la cual cuenta con el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto en las concentraciones de 60mg y 30mg, frente al producto Cymbalta de Eli Lilly

3.2.3. TEMOZOLOMIDA CÁPSULAS

Expediente : 20095393
 Radicado : 2015088418
 Fecha : 2015/07/10
 Interesado : Nissi S.A.S
 Fabricante : Reliance Life Sciences

Composición: Cada cápsula contiene Temozolomida 20 mg - Cada cápsula contiene Temozolomida 100 mg - Cada cápsula contiene Temozolomida 250 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado. Tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a la Dacarbazina. Embarazo y Lactancia. Pacientes con mielosupresión severa. Manejo por especialista, chequeo hematológico periódico.

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 Estudios Farmacocinéticos del 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 de allegar nuevamente los resultados de los perfiles de disolución para las concentraciones de 20mg y 100mg, ya que los folios 96 y siguientes son ilegibles.

3.2.4 VERAPAMILO 120mg TABLETAS RECUBIERTAS VERAPAMILO 80 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 53290
Radicado : 2015091223
Fecha : 2015/07/16
Interesado : Genfar S.A
Fabricante : Genfar S.A

Composición: Cada Tableta contiene Verapamilo Clohidrato 120mg; cada Tableta contiene Verapamilo Clohidrato 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, Antiarritmico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al verapamilo, shock cardiogenico, infarto cardiaco agudo, bloqueo cardiaco, bradicardia o hipotensión. Adminístrese con precaución en pacientes que estén recibiendo digitalicos.

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:

Conceder la aprobación de los Estudios farmacocinéticos del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar porque el valor de $C_{m\acute{a}x}$ se sale del intervalo establecido (80-125%). Es necesario tener en cuenta que aun cuando es posible ampliar el intervalo para fármacos de alta variabilidad, esto no puede ser demostrado por medio de un diseño cruzado 2x2

3.2.5. MYCOTAS

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Expediente : 20089478
Radicado : 2015019732
Fecha : 2015/07/14
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante : Intas Pharmaceuticals Ltd

Composición: Cada tableta con cubierta entérica Micofenolato Sódico Ácido Micofenólico 180 mg

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Indicaciones: Indicado en asociación con Ciclosporina y corticoides en profilaxis y tratamiento del rechazo del trasplante para pacientes receptores de alotrasplantes renales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Micofenolato Sódico, al Ácido Micofenólico, al Micofenolato de Moferilo o a cualquiera de los excipientes. Elevado riesgo de formación de linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente las de la piel. Depresión del sistema inmunitario con elevada susceptibilidad a la infección. Los pacientes con enfermedad grave y activa del aparato digestivo deben tratarse con cautela.

No debe utilizarse durante el embarazo salvo en caso estrictamente necesario.

No ha de ser utilizado por madres lactantes salvo que se justifique claramente tras sopesar los riesgos y los beneficios. No administrar concomitantemente con la Colestiramina y fármacos que interfieran en la circulación entero-hepática. Precaución con el uso simultáneo de la Azatioprina, el Aciclovir y de los antiácidos que contengan Hidróxidos de Aluminio o Magnesio.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 07 de 2015 numeral 3.2.12 para el producto de la referencia.

Solicitud inicial: Evaluación de perfiles de disolución para el producto Ácido Micofenólico Tabletas Gastrorresistentes 180mg y estudios clínicos para el producto Ácido Micofenólico Tabletas Gastrorresistentes 360mg, para solicitud de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2015, numeral 3.2.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

bioequivalencia para este producto frente al producto Myfortic de Novartis para la concentración de 360 mg. Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los perfiles de disolución para la concentración de 180 mg.

3.2.6. ANASTROZOL DENK 1 mg

Expediente : 20075488
 Radicado : 2015007544 - 2015026691
 Fecha : 2015/07/23
 Interesado : Denk Pharma GmbH Co. & KG
 Fabricante : Haupt Pharma Munster GMBH

Composición: Cada tableta contiene Anastrozol 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama 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.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas no se ha demostrado la eficacia de arimidex en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno

Contraindicaciones: En mujeres premenopáusicas, durante el embarazo y la lactancia.

- En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 ml/minuto),
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa,
- En pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes.

Los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto pues podrían anular el efecto farmacológico de este último.

El interesado da respuesta a lo solicitado por Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 10 de 2015 numeral 3.2.8 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. 10 de 2015, numeral 3.2.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Arimidex de Astrazeneca.

3.2.7. DOLEX® DURA+ TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19977884
Radicado : 2014105856
Fecha : 25/08/2014
Fecha CR : 2015/07/16
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios Medicamentos

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 458,85 mg de acetaminofén (capa de liberacion prolongada), 206.15 mg de acetaminofén (capa de liberación inmediata)

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. La dosis máxima al día no puede exceder 4 g. Precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. Nota: el ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso (acta no. 69 de 13 de diciembre de 2012 numeral 3.4.26.)

El grupo de registros sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el trámite de la referencia, sobre la cual en la evaluación preliminar se emitió auto que en el primer punto requiere lo siguiente:

1. Perfiles de disolución: Teniendo en cuenta que los productos de liberación modificada contemplados en Acta No. 19 de 2002 requieren estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y en razón a la adición de fabricante, sírvase allegar perfiles de disolución comparativos usando producto fabricado en la nueva planta frente al elaborado en la planta anterior, a mínimo a 3 pHs (1,2; 4,5 y 6,8) y siguiendo los lineamientos establecidos por OMS en el informe 40, anexos 7 y 8. Calcular el factor de similitud f_2 para cada pH y adjuntar los resultados y conclusiones.

Mediante Respuesta a Auto de Radicado No. 2015071696 del 05 de Junio de 2015 el interesado responde el Auto incluido el primer punto sobre el cual allega análisis de los perfiles de disolución comparativos del producto manufacturado por GSK Dungarvan Ltd, Irlanda (Planta previa) y GSK Welcome S.A., España (Planta a adicionar como fabricante). Se remiten los estudios a la Honorable Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para su respectiva evaluación y concepto, el cual se tendrá en cuenta para finalizar el trámite solicitado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución presentados por cuanto no fueron realizados a los 3 pHs solicitados.

3.2.8. TAXUS® 20 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 35448
 Radicado : 2015006787
 Fecha : 26/01/2015
 Fecha CR : 2015/07/16
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Cada tableta contiene tamoxifeno citrato equivalente a tamoxifeno base 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Carcinoma de glandula mamaria hormono-dependiente, prevención de cáncer de seno en mujeres pre y post menopausicas con riesgo debidamente identificado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, embarazo y lactancia. Mujeres que requieran terapia anticoagulante concomitantemente con cumarínicos y/o en mujeres con tromboflebitis profunda o embolismo pulmonar.

El grupo de registros sanitario de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta auto, estudios BIO-BIO- Teniendo en cuenta que el producto de la referencia se encuentra incluido en el acta 5 de 2014 numeral.3.11.1, acta 19 de 2002 numeral 2.3.13 y Resolución 1400 de 2001, debe allegar estudios de bioequivalencia que soporten el cambio de excipientes solicitados.

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 completa, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. ENTEROGERMINA CÁPSULA

Expediente : 19996346
Radicado : 2015078708
Fecha : 2015/06/22
Interesado : Sanofi- Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula contiene Esporas de *Bacillus clausii* resistente a poliantibióticos 2×10^9

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la disbacteriosis intestinal y la disvitaminosis endógena subsecuente. Terapia de restauración de la flora intestinal durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

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

- Nueva indicación
- IPP e inserto versión GLU V 2 LRC 18 mayo 2.015. Revisión Junio 2.015

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

La disbacteriosis (disbiosis) hace referencia a la alteración en la microbiota intestinal, que puede estar asociada con disfunción o enfermedades tales como síndrome de intestino irritable y diarrea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.6.3., en el sentido de especificar que la indicación para el producto de la referencia, únicamente debe quedar así:

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

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la frase “La disbacteriosis (disbiosis) hace referencia a la alteración en la microbiota intestinal, que puede estar asociada con disfunción o enfermedades tales como síndrome de intestino irritable y diarrea” por cuanto corresponde a una explicación innecesaria para las indicaciones del producto.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones conceptuadas

**3.3.2. VIMPAT TABLETAS 50 mg
VIMPAT TABLETAS 200 mg
VIMPAT TABLETAS 150 mg
VIMPAT TABLETAS 100 mg**

Expediente : 20010102/20010105/20010104/20010103
Radicado : 2014135184 / 2014135189 / 2014135188 / 2014135186 / 2015079156
/2015079147 / 2015079145 / 2015079154
Fecha : 2015/06/23
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 200 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 150 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 100 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetses, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculo - ventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 02 de 2015 numeral 3.3.3 para el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de

2015, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)**
- **Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)**

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- **Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**

3.3.3 CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2014120361 - 2015065006 - 2015084431
Fecha : 2015/05/25
Interesado : UCB Pharma S.A

Composición: Cada vial con 1 mL de solución contiene certolizumab pegol 200 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. Embarazo y lactancia.

El interesado da respuesta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicitado en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.3.9 para el producto de la referencia

-Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide:

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Artritis Psoriásica: Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

- Inserto versión CCDSC2014-013

- Información para prescribir versión CCDSC2014-013

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:

Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide:

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Artritis Psoriásica: Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (Farmacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones conceptuadas.

3.3.4. PONTI OFTENIO

Expediente : 20051507
 Radicado : 2015078787 / 2014075227
 Fecha : 2015/06/22
 Interesado : Laboratorios Sophia S.A DE C.V

Composición: Cada mL contiene 5mg de Clorhidrato de Tetracaina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Indicaciones: Anestesia local para tonometría, gonioscopia, extracción de cuerpos extraños, suturas, procedimientos de córnea y conjuntiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. Su uso prolongado puede producir queratitis y opacidad corneal.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.3.12., para producto de la referencia:

- Nuevas Indicaciones
- Aprobación de inserto versión 01-32622
- Aprobación de la información para prescribir versión 01, Mayo 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones:

Está indicado en procedimientos para los cuales se requiere una anestesia tópica oftálmica. Además la tetracaína puede aplicarse sin problemas en pacientes alérgicos a la proparacaína.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 01-32622 y la Información para prescribir versión 01, Mayo 2014, para el producto de la referencia.

3.3.5 CERVARIX VACUNA

Expediente : 19981555
 Radicado : 2015083946
 Fecha : 2015/07/07
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada vial contiene: L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo16 20µg - L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo18 20µg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Indicaciones: cervarix está 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.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en cuanto a la vacunación previa y la ocurrencia posible de eventos adversos) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá contarse con el tratamiento médico y supervisión apropiada, en el raro caso de que ocurra una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

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 disponibles los debidos procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de cervarix® deberá posponerse en las niñas y mujeres que padecen enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debería ser motivo para aplazar la aplicación de la vacuna.

En ningún caso deberá administrarse Cervarix® por vía intravascular o intradérmica. No se tienen datos sobre la administración subcutánea de Cervarix®.

Como ocurre con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Cervarix® deberá administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Como con cualquier vacuna, es posible que no se induzca una respuesta inmunoprotectora en todas las personas vacunadas.

Cervarix® es una vacuna profiláctica. No busca prevenir la progresión de las lesiones debidas al vph presentes al momento de la vacunación. Cervarix® no ofrece protección frente a todos los tipos oncogénicos del VPH

La vacunación es una prevención primaria y no es un sustituto de los programas de detección temprana de anormalidades del cuello del útero, (prevención secundaria) o de la adopción de precauciones contra la exposición al VPH y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se disponen datos limitados, no hay información sobre el uso de Cervarix® en sujetos con respuesta inmune reducida, como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada.

No se ha establecido totalmente la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante al menos 9.4 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

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

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones

Cervarix™ está indicada desde los 9 años de edad en adelante para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénicos.

Nuevas Reacciones adversas

Datos de Estudios Clínicos

En estudios clínicos, se administró un total de aproximadamente 45,000 dosis de Cervarix™ a aproximadamente 16,000 participantes femeninos de 9-72 años de edad; y se administraron aproximadamente 7,800 dosis a aproximadamente 2,600 participantes

masculinos de 10-18 años de edad. Se realizó un seguimiento de estas participantes para evaluar la seguridad de la vacuna.

La reacción observada con mayor frecuencia después de la administración de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección, que se produjo después del 78% de todas las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas en severidad, y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas que se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por su frecuencia.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

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

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: infección de las vías respiratorias altas

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Infrecuente: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea

Infrecuentes: mareos

Trastornos digestivos:

Frecuentes: gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

Trastornos de la piel y de los tejidos blandos:

Frecuentes: comezón/prurito, erupción, urticaria

Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo, y óseos:

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, rubor e inflamación, fatiga.

Frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, parestesia local

Datos poscomercialización

Alteraciones en el sistema inmune:

Muy infrecuentes: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema.

Alteraciones en el sistema nervioso:

Muy infrecuentes: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañados de movimientos tónico-clónicos

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.

CervarixTM 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.

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 $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ 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, el 80% de los casos de cáncer vulvar y vaginal, el 90% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV 2/3) y vaginal (NIVa 2/3) y del 78% de los casos de neoplasia intraepitelial (NIA 2/3) anal 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 ano 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 pseudo-virión) 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.

1. 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.

2. Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH (estudio HPV-008)

2.1 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.

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⁾	7344	2	7312	10	80.0% (0.3;98.1)	7338	2	7305	24	91.7% (66.6;99.1)	
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	22	90.9% (60.8;99.1)	8068	2	8103	40	95.0% (80.7;99.4)	
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	7344	4	7312	56	92.9% (79.9;98.3)	7338	5	7305	97	94.9% (87.7;98.4)	
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	91	94.5% (86.2;98.4)	8068	6	8103	135	95.6% (90.1;98.4)	
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	7344	8	7312	96	91.7% (82.4;96.7)	7338	12	7305	165	92.8% (87.1;96.4)	
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	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⁾	7344	0	7312	8	100% (36.4;100)	7338	0	7305	22	100% (81.8;100)	
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	0	8080	20	100% (78.1;100)	8068	0	8103	38	100% (89.8;100)	
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	7344	1	7312	53	98.1% (88.4;100)	7338	1	7305	92	98.9% (93.8;100)	
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	87	97.7% (91.0;99.8)	8068	2	8103	128	98.4% (94.3;99.8)	
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	7344	2	7312	90	97.8% (91.4;99.8)	7338	3	7305	154	98.1% (94.3;99.6)	
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	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												

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.

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.

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.

2.2 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 ^T _M		Control		% Eficacia (IC 96.1%)		Cervarix ^T _M		Control		% Eficacia (IC 95%)	
		N	n	N	n			N	n	N	n		
NIC3+	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	3	54 36	23	87.0% (54.9;97.7)		546 6	3	545 2	44	93.2% (78.9;98.7)	
	TVC ⁽²⁾	86 67	77	86 82	11 6	33.4% (9.1;51.5)		869 4	86	870 8	15 8	45.6% (28.8;58.7)	
NIC2+	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	33	54 36	11 0	70.2% (54.7;80.9)		546 6	61	545 2	17 2	64.9% (52.7;74.2)	
	TVC ⁽²⁾	86 67	224	86 82	32 2	30.4% (16.4;42.1)		869 4	28 7	870 8	42 8	33.1% (22.2;42.6)	
NIC1+	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	106	54 36	21 1	50.1% (35.9;61.4)		546 6	17 4	545 2	34 6	50.3% (40.2;58.8)	
	TVC ⁽²⁾	86 67	451	86 82	57 7	21.7% (10.7;31.4)		869 4	57 9	870 8	79 8	27.7% (19.5;35.2)	

Terapia cervical local	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	26	54 36	83	68.8% (50.0;81.2)	546 6	43	545 2	14 3	70.2% (57.8;79.3)
	TVC ⁽²⁾	86 67	180	86 82	24 0	24.7% (7.4;38.9)	869 4	23 0	870 8	34 4	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).

2.3_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*TM 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⁾		
	<i>Cervarix</i> TM	Control	% eficacia (IC 97.7%)	<i>Cervarix</i> TM	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.

Eficacia clínica contra infecciones anales prevalentes en mujeres de 18-25 años de edad

El estudio VPH-009 evaluó la eficacia de la vacuna contra infecciones anales prevalentes en la visita del estudio de 4 años.

La eficacia de la vacuna contra el VPH-16/18 y contra los tipos de VPH-31/33/45 no vacunales se presenta en la Tabla 5. Se evaluó la infección cervical en las mismas mujeres durante la misma visita para fines de comparación.

Tabla 5: Eficacia contra infecciones prevalentes anales y cervicales relacionadas con el VPH-16/18 y el VPH-31/33/45 en el estudio VPH-009

		Número de mujeres	Número de infecciones VPH-16/18	Eficacia de vacuna VPH 16/18 (IC 95%)		Número de mujeres	Número de infecciones VPH-31/33/45	Eficacia de vacuna VPH-31/33/45 (IC 95%)
Cohorte completa*	Año							
	Grupo de VPH	2103	47	62.0% (47.1; 73.1)	Grupo de VPH	2103	55	49.4% (30.3; 63.6)
	Grupo de control	2107	124		Grupo de control	2107	109	
	Cérvix							

	Grupo de VPH	2103	40	76.4% (67.0; 83.5)	Grupo de VPH	2103	76	45.2% (27.7; 58.7)
	Grupo de control	2107	170		Grupo de control	2107	139	
Cohorte restringida**	Año							
	Grupo de VPH	1003	8	83.6% (66.7; 92.8)	Grupo de VPH	1629	31	61.8% (42.8; 75.0)
	Grupo de control	986	48		Grupo de control	1684	84	
	Cérvix							
	Grupo de VPH	1003	10	87.9% (77.4; 94.0)	Grupo de VPH	1629	49	51.3% (31.9; 65.5)
	Grupo de control	986	81		Grupo de control	1684	104	
Grupo de VPH: grupo de tratamiento vacunado con vacuna Cervarix™. Grupo de control: grupo de tratamiento vacunado con vacuna Havrix™ modificada (vacuna contra la Hepatitis A). *Cohorte completa incluyó a todas las mujeres con especímenes anales disponibles. **Cohorte restringida para comprobar la eficacia contra la infección VPH16/18 incluyó a participantes de la cohorte completa sin evidencia de infección de VPH 16 y VPH 18 cervical prevalente o de anticuerpos de VPH 16 y VPH 18 antes de la vacunación, que recibieron tres dosis de vacunas contra el VPH o de las vacunas de control. La cohorte restringida para comprobar la eficacia contra la infección de VPH-31/33/45 incluyó a mujeres de la cohorte completa sin evidencia de infecciones por VPH 31, 33 o 45 cervicales prevalentes antes de la vacunación, y que recibieron tres dosis de vacuna contra el VPH o de la vacuna de control.								

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 y de más de 800 varones entre los 10 y 18 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™ 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™ y Gardasil

En niñas de 9 a 14 años de edad

En un estudio de comparación con Gardasil (estudio VPH-071) realizado en niñas de 9 a 14 años, la superioridad de la respuesta inmunitaria inducida por Cervarix administrada según el programa de vacunación de 2 dosis, 0, 6 meses comparado con el de Gardasil, que se administró según los programas de 2 dosis, 0, 6 meses y el estándar de 3 dosis, 0, 2, 6 meses, quedó demostrado para el VPH-16 y el VPH-18 por ELISA (Tabla 6).

Tabla 6: Evaluación de la superioridad de la respuesta inmunitaria del anti-VPH-16 y anti-VPH-18 para Cervarix™ (programa de 2 dosis, 0, 6 meses) sobre Gardasil (programa de 2 dosis, 0, 6 meses u programa de 3 dosis, 0, 2, 6 meses) un mes y seis meses después de la última dosis (Cohorte Total Vacunada)

	Anticuerpo	N	GMT	N	GMT	Tasa GMT (Cervarix™/Gardasil) IC 95% (LL; UL)
Mes 7		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-VPH-16	357	8256	353	4886	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-VPH-18	357	5268	353	1166	4.5 (4.0; 5.1)
		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-VPH-16	357	8256	351	4789	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-VPH-18	357	5268	351	1636	3.2 (2.8; 3.7)
Mes 12		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-VPH-16	355	2217	347	1260	1.8 (1.5; 2.0)
	Anti-VPH-18	355	1296	347	261	5.0 (4.3; 5.7)
		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-VPH-16	355	2217	348	1567	1.4 (1.2; 1.6)
	Anti-VPH-18	355	1296	348	469	2.8 (2.4; 3.2)
GMT = título medio geométrico de anticuerpos por ELISA						
N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación						
IC 95% = Intervalo de confianza del 95% para la tasa GMT (modelo Anova - variación combinada); LL = límite inferior, UL = límite superior; valor p = 0.0001						
La relación entre los niveles de anticuerpo y la eficacia clínica no se entiende completamente						

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 7).

Tabla 7: 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 60 (ATP) en el estudio HPV-010

		Edad (años)	Cervarix™		Gardasil		Tasa GMT Cervarix™/Gardasil
			N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	IC del 97,6% en el mes 7 IC del 95% en el mes 60
Mes 7	VPH-16	18-26	104	36792	103	10053	3.7 (2.6; 5.2)
		27-35	90	23908	85	4958	4.8 (3.3; 7.1)
		36-45	96	17301	83	7634	2.3 (1.5; 3.4)
	VPH-18	18-26	118	16487	131	2258	7.30 (5.1; 10.4)
		27-35	102	9502	101	1043	9.1 (6.0; 13.9)
		36-45	110	9845	91	1439	6.8 (4.6; 10.2)
Mes 60	VPH-16	18-26	35	4118	40	530	7.8 (4.3; 14.0)
		27-35	43	1925	29	346	5.6 (3.0; 10.2)
		36-45	46	1784	47	765	2.3 (1.3; 4.3)
	VPH-18	18-26	39	1523	52	126	12.1 (6.6; 22.1)
		27-35	54	967	36	74	13.0 (7.6; 22.2)
		36-45	55	817	51	105	7.8 (4.5; 13.3)

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 60 para los anticuerpos neutralizantes contra el VPH-16 y el VPH-18 en todas las cohortes etarias. La relación entre los niveles de anticuerpo y la eficacia clínica no se entiende completamente

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 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*TM 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.

Inmunogenicidad en participantes masculinos de 10 a 18 años de edad

La inmunogenicidad en participantes masculinos se evaluó en dos ensayos clínicos, VPH-011 (N=173) y VPH-040 (N=556). Los datos mostraron inmunogenicidad comparable en mujeres y varones. En el estudio VPH-011, todos los sujetos habían seroconvertido a VPH-16 y 18, y los niveles de GMT no fueron inferiores a los observados en los participantes femeninos de 15 a 25 años de edad del estudio VPH-012.

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:

Nuevas indicaciones: *Cervarix*TM está indicada para mujeres desde los 9 a 45 años de edad y en hombres de 10 a 26 años para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénicos serotipos 16 y 18.

Lo anterior teniendo en cuenta que se requieren mas estudios clínicos que permitan determinar de manera concluyente la ampliación del grupo etario y la protección cruzada a otros serotipos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la siguiente información para el producto de la referencia:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Nuevas Reacciones adversas

Datos de Estudios Clínicos

En estudios clínicos, se administró un total de aproximadamente 45,000 dosis de Cervarix™ a aproximadamente 16,000 participantes femeninos de 9-72 años de edad; y se administraron aproximadamente 7,800 dosis a aproximadamente 2,600 participantes masculinos de 10-18 años de edad. Se realizó un seguimiento de estas participantes para evaluar la seguridad de la vacuna.

La reacción observada con mayor frecuencia después de la administración de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección, que se produjo después del 78% de todas las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas en severidad, y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas que se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por su frecuencia.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

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

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: infección de las vías respiratorias altas

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Infrecuente: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea

Infrecuentes: mareos

Trastornos digestivos:

Frecuentes: gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

Trastornos de la piel y de los tejidos blandos:

Frecuentes: comezón/prurito, erupción, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, y óseos:

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, rubor e inflamación, fatiga.

Frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, parestesia local

Datos poscomercialización

Alteraciones en el sistema inmune:

Muy infrecuentes: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema.

Alteraciones en el sistema nervioso:

Muy infrecuentes: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañados de movimientos tónico-clónicos

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, el 80% de los casos de cáncer vulvar y vaginal, el 90% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV 2/3) y vaginal (NIVa 2/3) y del 78% de los casos de neoplasia intraepitelial (NIA 2/3) anal 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 ano 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 pseudo-virión) 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.

1. 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 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.

2. Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el VPH (estudio HPV-008)

2.1 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.

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⁾	7344	2	7312	10	80.0% (0.3;98.1)	7338	2	7305	24	91.7% (66.6;99.1)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	22	90.9% (60.8;99.1)	8068	2	8103	40	95.0% (80.7;99.4)
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	7344	4	7312	56	92.9% (79.9;98.3)	7338	5	7305	97	94.9% (87.7;98.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	91	94.5% (86.2;98.4)	8068	6	8103	135	95.6% (90.1;98.4)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	7344	8	7312	96	91.7% (82.4;96.7)	7338	12	7305	165	92.8% (87.1;96.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	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⁾	7344	0	7312	8	100% (36.4;100)	7338	0	7305	22	100% (81.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	0	8080	20	100% (78.1;100)	8068	0	8103	38	100% (89.8;100)
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	7344	1	7312	53	98.1% (88.4;100)	7338	1	7305	92	98.9% (93.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	87	97.7% (91.0;99.8)	8068	2	8103	128	98.4% (94.3;99.8)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	7344	2	7312	90	97.8% (91.4;99.8)	7338	3	7305	154	98.1% (94.3;99.6)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	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

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.

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.

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.

2.2 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 ^T _M		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	Cervarix ^T _M		Control		% Eficacia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NIC3 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	3	54 36	23	87.0% (54.9;97.7)	546 6	3	545 2	44	93.2% (78.9;98.7)
	TVC ⁽²⁾	86 67	77	86 82	11 6	33.4% (9.1;51.5)	869 4	86	870 8	15 8	45.6% (28.8;58.7)
NIC2 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	33	54 36	11 0	70.2% (54.7;80.9)	546 6	61	545 2	17 2	64.9% (52.7;74.2)
	TVC ⁽²⁾	86 67	224	86 82	32 2	30.4% (16.4;42.1)	869 4	28 7	870 8	42 8	33.1% (22.2;42.6)
NIC1 +	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	106	54 36	21 1	50.1% (35.9;61.4)	546 6	17 4	545 2	34 6	50.3% (40.2;58.8)
	TVC ⁽²⁾	86 67	451	86 82	57 7	21.7% (10.7;31.4)	869 4	57 9	870 8	79 8	27.7% (19.5;35.2)
Terapia cervical local	TVC sin infección previa ⁽¹⁾	54 49	26	54 36	83	68.8% (50.0;81.2)	546 6	43	545 2	14 3	70.2% (57.8;79.3)
	TVC ⁽²⁾	86 67	180	86 82	24 0	24.7% (7.4;38.9)	869 4	23 0	870 8	34 4	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).

2.3 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*TM 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⁾		
	<i>Cervarix</i> TM	Control	% eficacia (IC 97.7%)	<i>Cervarix</i> TM	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.

Eficacia clínica contra infecciones anales prevalentes en mujeres de 18-25 años de edad

El estudio VPH-009 evaluó la eficacia de la vacuna contra infecciones anales prevalentes en la visita del estudio de 4 años.

La eficacia de la vacuna contra el VPH-16/18 y contra los tipos de VPH-31/33/45 no vacunales se presenta en la Tabla 5. Se evaluó la infección cervical en las mismas mujeres durante la misma visita para fines de comparación.

Tabla 5: Eficacia contra infecciones prevalentes anales y cervicales relacionadas con el VPH-16/18 y el VPH-31/33/45 en el estudio VPH-009

		Númer o de mujere s	Número de infeccio nes VPH- 16/18	Eficacia de vacuna VPH 16/18 (IC 95%)		Númer o de mujere s	Número de infeccione s VPH- 31/33/45	Eficacia de vacuna VPH- 31/33/45 (IC 95%)
Cohorte completa *	Ano							
	Grupo de VPH	2103	47	62.0% (47.1; 73.1)	Grupo de VPH	2103	55	49.4% (30.3; 63.6)
	Grupo de control	2107	124		Grupo de contr ol	2107	109	
	Cérvix							
	Grupo de VPH	2103	40	76.4% (67.0; 83.5)	Grupo de VPH	2103	76	45.2% (27.7; 58.7)

	Grupo de control	2107	170		Grupo de control	2107	139	
Cohorte restringida**	Año							
	Grupo de VPH	1003	8	83.6% (66.7; 92.8)	Grupo de VPH	1629	31	61.8% (42.8; 75.0)
	Grupo de control	986	48		Grupo de control	1684	84	
	Cérvix							
	Grupo de VPH	1003	10	87.9% (77.4; 94.0)	Grupo de VPH	1629	49	51.3% (31.9; 65.5)
	Grupo de control	986	81		Grupo de control	1684	104	
Grupo de VPH: grupo de tratamiento vacunado con vacuna Cervarix™. Grupo de control: grupo de tratamiento vacunado con vacuna Havrix™ modificada (vacuna contra la Hepatitis A). *Cohorte completa incluyó a todas las mujeres con especímenes anales disponibles. **Cohorte restringida para comprobar la eficacia contra la infección VPH16/18 incluyó a participantes de la cohorte completa sin evidencia de infección de VPH 16 y VPH 18 cervical prevalente o de anticuerpos de VPH 16 y VPH 18 antes de la vacunación, que recibieron tres dosis de vacunas contra el VPH o de las vacunas de control. La cohorte restringida para comprobar la eficacia contra la infección de VPH-31/33/45 incluyó a mujeres de la cohorte completa sin evidencia de infecciones por VPH 31, 33 o 45 cervicales prevalentes antes de la vacunación, y que recibieron tres dosis de vacuna contra el VPH o de la vacuna de control.								

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 y de más de 800 varones entre los 10 y 18 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™ 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™ y Gardasil

En niñas de 9 a 14 años de edad

En un estudio de comparación con Gardasil (estudio VPH-071) realizado en niñas de 9 a 14 años, la superioridad de la respuesta inmunitaria inducida por Cervarix administrada según el programa de vacunación de 2 dosis, 0, 6 meses comparado con el de Gardasil, que se administró según los programas de 2 dosis, 0, 6 meses y el estándar de 3 dosis, 0, 2, 6 meses, quedó demostrado para el VPH-16 y el VPH-18 por ELISA (Tabla 6).

Tabla 6: Evaluación de la superioridad de la respuesta inmunitaria del anti-VPH-16 y anti-VPH-18 para Cervarix™ (programa de 2 dosis, 0, 6 meses) sobre Gardasil (programa de 2 dosis, 0, 6 meses u programa de 3 dosis, 0, 2, 6 meses) un mes y seis meses después de la última dosis (Cohorte Total Vacunada)

	Anticuerpo	N	GMT	N	GMT	Tasa GMT (Cervarix™/Gardasil) IC 95% (LL; UL)
Mes 7		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-VPH-16	357	8256	353	4886	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-VPH-18	357	5268	353	1166	4.5 (4.0; 5.1)
		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-VPH-16	357	8256	351	4789	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-VPH-18	357	5268	351	1636	3.2 (2.8; 3.7)
Mes 12		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-VPH-16	355	2217	347	1260	1.8 (1.5; 2.0)
	Anti-VPH-18	355	1296	347	261	5.0 (4.3; 5.7)
		Cervarix™ 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-VPH-16	355	2217	348	1567	1.4 (1.2; 1.6)
	Anti-VPH-18	355	1296	348	469	2.8 (2.4; 3.2)
GMT = título medio geométrico de anticuerpos por ELISA N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación IC 95% = Intervalo de confianza del 95% para la tasa GMT (modelo Anova - variación combinada); LL = límite inferior, UL = límite superior; valor p = 0.0001 La relación entre los niveles de anticuerpo y la eficacia clínica no se entiende completamente						

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 7).

Tabla 7: 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 60 (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 60
			N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	
Mes 7	VPH-16	18-26	104	36792	103	10053	3.7 (2.6; 5.2)
		27-35	90	23908	85	4958	4.8 (3.3; 7.1)
		36-45	96	17301	83	7634	2.3 (1.5; 3.4)
	VPH-18	18-26	118	16487	131	2258	7.30 (5.1; 10.4)
		27-35	102	9502	101	1043	9.1 (6.0; 13.9)
		36-45	110	9845	91	1439	6.8 (4.6; 10.2)
Mes 60	VPH-16	18-26	35	4118	40	530	7.8 (4.3; 14.0)
		27-35	43	1925	29	346	5.6 (3.0; 10.2)
		36-45	46	1784	47	765	2.3 (1.3; 4.3)
	VPH-18	18-26	39	1523	52	126	12.1 (6.6; 22.1)
		27-35	54	967	36	74	13.0 (7.6; 22.2)
		36-45	55	817	51	105	7.8 (4.5; 13.3)

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*TM hasta el mes 60 para los anticuerpos neutralizantes contra el VPH-16 y el VPH-18 en todas las cohortes etarias. La relación entre los niveles de anticuerpo y la eficacia clínica no se entiende completamente

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 *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 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.

Inmunogenicidad en participantes masculinos de 10 a 18 años de edad

La inmunogenicidad en participantes masculinos se evaluó en dos ensayos clínicos, VPH-011 (N=173) y VPH-040 (N=556). Los datos mostraron inmunogenicidad comparable en mujeres y varones. En el estudio VPH-011, todos los sujetos habían seroconvertido a VPH-16 y 18, y los niveles de GMT no fueron inferiores a los observados en los participantes femeninos de 15 a 25 años de edad del estudio VPH-012.

3.3.6 VIMPAT TABLETAS 50 mg VIMPAT TABLETAS 200 mg VIMPAT TABLETAS 150 mg VIMPAT TABLETAS 100 mg

Expediente : 20010102/20010105/20010104/20010103
 Radicado : 2014135184 / 2014135189 / 2014135188 / 2014135186 / 2015084437 /
 2015084436 / 2015084435 / 2015084432
 Fecha : 2015/07/02
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:
 Cada tableta contiene 50 mg de lacosamida

Cada tableta contiene 200 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 150 mg de lacosamida
Cada tableta contiene 100 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

El interesado da respuesta a lo solicitado por Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 02 de 2015 numeral 3.3.3. para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)**
- **Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)**

Nuevas Indicaciones:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Vimpat® está indicado como

Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

3.3.7 VIMPAT® 10 mg/mL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 2014135178 - 2015084434
Fecha : 2014/10/20 – 2015/07/02
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada 100 mL contiene lacosamida 1000 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Lacosamida está indicada como una terapia adyuvante para el tratamiento de crisis convulsivantes de aparición parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores. La solución para infusión de lacosamida es una alternativa para los pacientes cuando la administración oral no es viable temporalmente.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

El interesado da respuesta a lo solicitado por Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 02 de 2015 numeral 3.3.4 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)**
- **Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)**

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- **Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**

3.3.8 VIMPAT® SOLUCIÓN ORAL 10mg/mL

Expediente : 20036706
 Radicado : 2015084439
 Fecha : 03/07/2015
 Interesado : UCB Pharma S.A.

Composición: Cada mL de solución oral contiene: lacosamida 10mg.

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Lacosamida está indicada como una terapia adyuvante para el tratamiento de crisis convulsivantes de aparición parcial con o sin generalización

secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores. La solución para infusión de lacosamida es una alternativa para los pacientes cuando la administración oral no es viable temporalmente.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 02 de 2015 numeral 3.3.3 el producto de la referencia.

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

3.3.9. VIMPAT SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 200 mg/mL

Expediente : 20010106
Radicado : 2014135193 - 2015079151
Fecha : 2015/06/23
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial con 20 mL de solución inyectable contiene lacosamida 200 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 02 de 2015 numeral 3.3.2 para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)
- Información para prescribir versión CCDS Lacosamida (C2014-021 Monoterapia)

Nuevas Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

3.3.10. ENTEROGERMINA®

Expediente : 19952942
 Radicado : 2015081762
 Fecha : 2015/06/26
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial X 5 mL contiene: esporas de *Bacillus clausii* 2.0 billones

Forma farmacéutica: Suspension Oral

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la disbacteriosis intestinal y la disvitaminosis endógena subsecuente. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos. Desórdenes gastrointestinales agudos y crónicos, atribuibles a una intoxicación o disbacteriosis intestinal y disvitaminosis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

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

- Modificación de Indicaciones
- Información Prescriptiva *Bacillus Clausii* - Enterogermina® Versión Glu V 2 Lrc 18 Mayo 2.015. Revisión Junio 2.015
- Inserto *Bacillus Clausii* - Enterogermina® Versión Glu V 2 Lrc 18 Mayo 2.015. Revisión junio 2.015.

Nuevas Indicaciones:

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

La disbacteriosis (disbiosis) hace referencia a la alteración en la microbiota intestinal, que puede estar asociada con disfunción o enfermedades tales como síndrome de intestino irritable y diarrea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.6.3., en el sentido de especificar que la indicación para el producto de la referencia, únicamente debe quedar así:

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

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la frase “La disbacteriosis (disbiosis) hace referencia a la alteración en la microbiota intestinal, que puede estar asociada con disfunción o enfermedades tales como síndrome de intestino irritable y diarrea” por cuanto corresponde a una explicación innecesaria para las indicaciones del producto.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones conceptuadas

3.3.11. DULCOLAX COMFORT®

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20020473
Radicado : 2015087710
Fecha : 2015/07/09
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición: Cada Capsula Blanda contiene Docusato sódico 100 mg

Forma farmacéutica: Capsula Blanda

Indicaciones: alivio del estreñimiento y constipación ocasional claims aprobados
etiquetas: hidrata las heces y lubrica las paredes intestinales para una evacuación suave fácil y cómoda acta 50 2010 3.11.3

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes, síntomas de apendicitis, obstrucción intestinal y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato embarazo. No use en caso de dolor abdominal acompañado de náuseas o vómito. Evítese el uso prolongado de este medicamento

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

- Nuevas Indicaciones
- IPP versión L-16062015

Nuevas Indicaciones: Ablandador de heces y lubricante de las paredes intestinales para facilitar la evacuación

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

- Nuevas Indicaciones
- IPP versión L-16062015

Nuevas Indicaciones: Ablandador de heces y lubricante de las paredes intestinales para facilitar la evacuación

3.3.12. FLONORM SUSPENSIÓN

Expediente : 229979
Radicado : 2014136900
Fecha : 2015/07/21
Interesado : Zambon colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene Rifaximina 2 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión

Indicaciones: infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias Gram (+) Gram (-) sensibles a la rifaximina. Profilaxia pre y post quirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (encefalopatía hepática)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la rifamixina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa). En caso de embarazo y durante la primera infancia el producto deberá ser administrado solo en caso de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión medica. Durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (1%) produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.

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

- Nuevas Indicaciones
- IPP Versión 6 del 18 de junio de 2014

Nuevas Indicaciones:

- Infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias Gram+ y Gram-sensibles a la rifaximina.
- Profilaxia pre y post-quirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal.
- Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (encefalopatía hepática)”
- Enfermedad diverticular del colon sintomática, no complicada aguda

- Alternativa en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa recurrente causada por *Clostridium difficile*.
- Indicado para pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea

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

Nuevas Indicaciones:

- Infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias Gram+ y Gram-sensibles a la rifaximina.
- Profilaxia pre y post-quirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal.
- Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (encefalopatía hepática)”
- Indicado para pacientes adultos con síndrome de intestino irritable con diarrea secundaria a sobrecrecimiento bacteriano

Sin embargo, dado el potencial de resistencia bacteriana por tratarse de un antibiótico de amplio espectro, la Sala considera lo siguiente con relación a cada una de las indicaciones no aceptadas

- Información actualizada sobre estudios clínicos que soporten el uso del producto en la Enfermedad diverticular del colon sintomática, no complicada aguda.
- Con respecto al uso como alternativo en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa recurrente causada por *Clostridium difficile* la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con mayor casuística.

**3.3.13. ROCALTROL® CAPSULAS DE GELATINA BLANDA 0.25 µg
ROCALTRON® CAPSULAS DE GELATINA BLANDA 0.50 µg**

Expediente : 19942095/19942094
 Radicado : 2014102164/2014102169 – 2015081952-2015081742
 Fecha : 2014/08/15
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada cápsula de gelatina blanda contiene calcitriol 0.25 µg

Cada cápsula de gelatina blanda contiene calcitriol 0.5 µg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Osteodistrofia renal en insuficiencia renal crónica, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis; raquitismo hipofosfatémico resistente a vitamina D; raquitismo que no ha respondido a otras formas de vitamina D

Contraindicaciones: Hipercalcemia, embarazo. Adminístrese con precaución en estados o situaciones que favorezcan la presentación de hipercalciuria o hiperfosfatemia; uso concomitante con preparados que contengan magnesio. Digitálicos y con preparados fuentes de vitamina D3

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 21 de 2014 numeral 3.3.1 donde allega el inserto e IPP versión mayo/2013 y aclaración del concepto con respecto a la indicación aprobada Osteoporosis posmenopáusica en pacientes con insuficiencia renal de acuerdo a lo solicitado inicialmente Osteoporosis posmenopáusica instaurada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.3.1., en el sentido de especificar que las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia son:

- Osteoporosis posmenopáusica instaurada o establecida
- Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica, en particular los sometidos a hemodiálisis.
- Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica entre moderada y grave (en situación de prediálisis).
- Hipoparatiroidismo posquirúrgico.
- Hipoparatiroidismo idiopático.
- Pseudohipoparatiroidismo.
- Raquitismo dependiente de la vitamina D.
- Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión mayo/2013 y la Información para prescribir versión mayo/2013, para los productos de la referencia.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1 NIMENRIX

Expediente : 20051113
Radicado : 2015078579
Fecha : 2015/06/22
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene: Polisacárido de *Neisseria meningitidis* grupo A* 5 mcg, polisacárido de *Neisseria meningitidis* grupo C * 5 mcg, polisacárido de *Neisseria meningitidis* grupo W-135*5mcg, polisacárido de *Neisseria meningitidis* grupo Y*5mcg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: inmunización activa de personas a partir de los 12 meses de edad contra enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, Y y W 135 de *Neisseria meningitidis*.

Contraindicaciones: Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

Precauciones y advertencias: Nimenrix® no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de nimenrix® debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una

infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar Nimenrix® a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Nimenrix® generará protección únicamente contra los serogrupos A, C, Y y W 135 de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros serogrupos de esta bacteria. Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien Nimenrix® contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra mena que contra otros serogrupos (c, w-135, y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis. Se debe considerar la posibilidad de administrar una segunda dosis de Nimenrix® a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a mena y que hayan recibido una primera dosis de nimenrix® hace más de un año. Los datos disponibles indican que una segunda dosis induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una segunda dosis de Nimenrix®.

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

- Nuevas advertencias y precauciones
- IPP e inserto Versión del documento que solicita sea aprobado GDS06/IPI 05

Advertencias y precauciones

Nimenrix™ no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de *Nimenrix*™ debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar *Nimenrix*™ a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Nimenrix™ generará protección únicamente contra los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros serogrupos de esta bacteria.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien Nimenrix™ contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

En niños de 12-23 meses, se ha evaluado la persistencia de anticuerpos durante un período de hasta 5 años después de la vacunación. De forma similar que el comparador monovalente Men C, se ha observado una disminución de los títulos de anticuerpos con el transcurso del tiempo. Si bien se desconoce la relevancia clínica del descenso de los títulos de anticuerpos, en individuos vacunados como es el caso de niños de 12-23 meses y el resto con alto riesgo de exposición a enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W-135 e Y, se podría considerar una dosis de refuerzo.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA que contra otros serogrupos (C, W-135, Y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis.

Se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo de *Nimenrix*™ a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a MenA y que hayan recibido una primera dosis de *Nimenrix*™ hace más de un año.

Los datos disponibles indican que una dosis de refuerzo induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo de *Nimenrix*™.

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

- Nuevas advertencias y precauciones
- IPP e inserto Versión del documento que solicita sea aprobado GDS06/IPI 05

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Advertencias y precauciones

***Nimenrix*TM** no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de ***Nimenrix*TM** debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar ***Nimenrix*TM** a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

***Nimenrix*TM** generará protección únicamente contra los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros serogrupos de esta bacteria.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien Nimenrix™ contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

En niños de 12-23 meses, se ha evaluado la persistencia de anticuerpos durante un período de hasta 5 años después de la vacunación. De forma similar que el comparador monovalente Men C, se ha observado una disminución de los títulos de anticuerpos con el transcurso del tiempo. Si bien se desconoce la relevancia clínica del descenso de los títulos de anticuerpos, en individuos vacunados como es el caso de niños de 12-23 meses y el resto con alto riesgo de exposición a enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W-135 e Y, se podría considerar una dosis de refuerzo.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA que contra otros serogrupos (C, W-135, Y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis.

Se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo de *Nimenrix*™ a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a MenA y que hayan recibido una primera dosis de *Nimenrix*™ hace más de un año.

Los datos disponibles indican que una dosis de refuerzo induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo de Nimenrix™.

3.4.2 VALCOTE 250 VALCOTE 500

Expediente : 93689 - 104739
Radicado : 2015079272 / 2015079274
Fecha : 2015/06/23

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A

Composición: Cada Tableta de liberación prolongada contiene Acido Valproico 250 mg
Cada Tableta de liberación prolongada contiene Acido Valproico 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

Terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia. Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Profilaxis de cefaleas del tipo migraña. (De Registro)

Contraindicaciones: - El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

- El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas

- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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

Nuevas Contraindicaciones:

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej. síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

- Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

- Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD:

- 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma;
- 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas;
- 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres);
- 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

- Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una

semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas.

Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse.

Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato.

El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

- Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada medicamento.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio.

El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato .

Advertencias y precauciones generales

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en

hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anomalías hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea.

Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para los productos de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej. síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- **Hepatotoxicidad**

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede

producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

- Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

- Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD:

- 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma;**
- 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas;**
- 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres);**
- 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.**

- Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas.

Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse.

Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe

sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato.

El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tra-tamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio du-rante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

- Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada medicamento.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valpróico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio).

El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato .

Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su

expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir y el

inserto Versión SOLID 1000324521 – R3/2015, para el producto de la referencia.

3.4.3 VALCOTE® 125 mg CÁPSULAS CON GRÁNULOS RECUBIERTOS

Expediente : 41190
Radicado : 2015079279
Fecha : 2015/06/23
Interesado : Abbott Laboratorios de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene: Divalproato sódico como Ácido valpróico 125 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

Monoterapia o como terapia coadyuvante, en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejas y complementariamente en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia.

Contraindicaciones: El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desórdenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej. síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desórdenes relacionados con POLG).
- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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

- Nuevas contraindicaciones
- IPP e inserto Versión SOLID 1000324521 – R3/2015.

Nuevas contraindicaciones

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valpróico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse

una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegia, o migraña complicada

con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD.

Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valpróico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valpróico

en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia.

En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valpróico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio).

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Nuevas Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora.

No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anomalías hematológicas (p. ej., eosinofilia,

trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí.

Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea.

Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos dobles ciegos prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

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

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero,

ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD.

Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valpróico en suero a niveles

subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada

medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia.

En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valpróico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Nuevas Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora.

No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabiomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí.

Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del

divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea.

Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos dobles ciegos prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir y el inserto Versión SOLID 1000324521 – R3/2015, para el producto de la referencia.

3.4.4 VALCOTE "I.V." ÁCIDO VALPRÓICO 500 mg/5 mL.

Expediente : 224609
Radicado : 2015080346
Fecha : 2015/06/25
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 5 mL contiene: Ácido valproico 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: el valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Contraindicaciones: el valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (polg, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con polg).

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

Valproato sódico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas.

El valproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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

- Nuevas contraindicaciones:
- Inserto e IPP versión SOLID 1000324518_Marzo_2015

Nuevas Contraindicaciones:

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valpróico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de

este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos

reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un re desafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD:

- 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma;
- 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas;
- 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres);
- 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar.

Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valpróico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valpróico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valpróico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del

valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valpróico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40).

Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo.

Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad, en los 19 pacientes mayores a 65 años de edad que estaban recibiendo el valproato de sodio. Este medicamento contiene 3.5 mmol (141mg) de hidróxido de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes en dieta controlada de sodio.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valpróico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir

precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.:

síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un desafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la

urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD:

- 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma;
- 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas;
- 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres);
- 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de

pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar.

Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valpróico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valpróico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valpróico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato.

La administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valpróico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el

topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40).

Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo.

Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

En los estudios clínicos no se identificaron preocupaciones con respecto a la seguridad, en los 19 pacientes mayores a 65 años de edad que estaban recibiendo el valproato de sodio. Este medicamento contiene 3.5 mmol (141mg) de hidróxido de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes en dieta controlada de sodio.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir y el inserto Versión SOLID 1000324518_Marzo_2015, para el producto de la referencia.

3.4.5 ARIMIDEX 1 mg

Expediente : 206742
Radicado : 2015079414
Fecha : 2015/06/23
Interesado : Astrazeneca de Colombia S.A

Composición: Cada tableta Anastrozol 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos y 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.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas no se ha demostrado la eficacia de Arimidex en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno.

Contraindicaciones: Arimidex® está contraindicado:

- En mujeres pre- menopáusicas.
- Durante el embarazo o la lactancia.
- En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 ml/minuto).
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.
- En pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes.

Los tratamientos con el tamoxifeno o a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con Arimidex® pues podrían atenuar su efecto farmacológico

Advertencias: Arimidex® no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de pacientes.

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

- Nuevas contraindicaciones:
- IPP Clave: 1-2015, inserto: Fuente: ONC.000-088-174.11.0

Nuevas Contraindicaciones:

Arimidex® está contraindicado:

- En mujeres pre- menopáusicas.
- Durante el embarazo o la lactancia.
- En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto).
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.
- En pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes.

Los tratamientos con el tamoxifeno o a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con Arimidex® pues podrían atenuar su efecto farmacológico

Nuevas Advertencias: Arimidex® no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de 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, quedando así:

- Nuevas contraindicaciones:
- Información para prescribir Clave: 1-2015, inserto: Fuente: ONC.000-088-174.11.0

Nuevas Contraindicaciones:

Arimidex® está contraindicado:

- En mujeres pre- menopáusicas.
- Durante el embarazo o la lactancia.
- En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto).
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.
- En pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes.

Los tratamientos con el tamoxifeno o a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con Arimidex® pues podrían atenuar su efecto farmacológico

Nuevas Advertencias: Arimidex® no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de pacientes

3.4.6 XENICAL CAPSULAS 120 mg

Expediente : 230167
Radicado : 2015078992
Fecha : 2015/06/23
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada capsula contiene Orlistat 120 mg

Forma farmacéutica: capsula

Indicaciones: tratamiento a largo plazo junto con una dieta hipocalórica moderada de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad como aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento antidiabético. Se amplía grupo etareo de 12 a 17 años para la utilización del medicamento.

Contraindicaciones: pacientes con síndrome de malabsorción crónica o colestásis, así como los que presentan hipersensibilidad conocida al orlistat o a cualquiera de los componentes de la capsula.

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

- Información para prescribir versión CDS 4.0 de marzo de 2015
- Inserto versión CDS 4.0 de marzo de 2015

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

- **Información para prescribir versión CDS 4.0 de marzo de 2015**
- **Inserto versión CDS 4.0 de marzo de 2015**

**3.4.7 VALCOTER ER 250 mg
VALCOTER ER 500 mg**

Expediente : 19944041 - 19919300
Radicado : 2015079276 - 2015079278
Fecha : 2015/06/23
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene Acido Valproico 250 mg - Cada tableta contiene Acido Valpróico 500 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones: · Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas.

- Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia · profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Contraindicaciones: el divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej. síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

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

Nuevas Contraindicaciones:

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valpróico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegia, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse

el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el

prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al

valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos

incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato.

El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados

por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplejía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la

urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el divalproato sódico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta

por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y

cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la

hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valpróico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En

algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como

conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

3.4.8 DEPAKENE JARABE DEPAKENE CAPSULAS

Expediente : 40284 - 40407
Radicado : 2015080350 - 2015080354
Fecha : 2015/06/25
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A

Composición: Cada mL de jarabe contiene Ácido Valpróico 50 mg/mL – Cada Capsula Blanda contiene Ácido Valpróico 250 mg

Forma farmacéutica: Jarabe – Cápsula Blanda

Indicaciones: como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.

Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencias simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.

Contraindicaciones: -el divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desórdenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (polg, ej. síndrome de alpers o alpers-huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desórdenes relacionados con polg).
- el divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.-divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valpróico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas- el divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria

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

- Nuevas contraindicaciones
- IPP e información para prescribir IPP:1000324524_ Marzo 2015 Inserto R03/2015

Nuevas Contraindicaciones:

El ácido valpróico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El ácido valpróico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desórdenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desórdenes relacionados con POLG.

El ácido valpróico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

El ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El ácido valproico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de ácido valproico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de

hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Ácido valproico está contraindicado en pacientes que tengan desórdenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desórdenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el ácido valproico solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un re desafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD.

Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el ácido valpróico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valpróico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valpróico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valpróico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El ácido valpróico no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con ácido valpróico planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de ácido valpróico durante el embarazo.

El ácido valpróico de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que

desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban ácido valpróico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el ácido valpróico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40).

Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia.

Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo.

Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el ácido valproico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el ácido valproico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del ácido valproico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del ácido valproico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI.

En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea.

Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Depakene 250 mg cápsula blanda:

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Depakene 50mg/ml Jarabe:

Este producto medicinal contiene 3 g de azúcar por cada 5 mL. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Puede ser dañino para los dientes.

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Esto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Este producto medicinal contiene sorbitol solución E420.

Este producto medicinal contiene color rojo FD&C No 2 E123, Amaranto. Este puede

causar reacciones alérgicas

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

- Nuevas contraindicaciones
- IPP e información para prescribir IPP:1000324524_ Marzo 2015 Inserto R03/2015

Nuevas Contraindicaciones:

El ácido valpróico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

El ácido valpróico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG.

El ácido valpróico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

El ácido valpróico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.

El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.

El ácido valpróico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valpróico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir

precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de ácido valproico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Ácido valproico está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el ácido valproico solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un desafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD.

Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el ácido valpróico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o

empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valpróico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valpróico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valpróico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

El ácido valpróico no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y

cuando una mujer en edad fértil tratada con ácido valpróico planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de ácido valpróico durante el embarazo.

El ácido valpróico de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la

hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desórdenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vómito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a $<35^{\circ}\text{C}$ (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En

algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

Advertencias y precauciones generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban ácido valproico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el ácido valproico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rhabdomiólisis cuando se toma valproato.

Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40).

Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia.

Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo.

Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el ácido valpróico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el ácido valpróico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del ácido valpróico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del ácido valpróico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI.

En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea.

Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valpróico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valproico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Depakene 250 mg cápsula blanda:

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Depakene 50mg/ml Jarabe:

Este producto medicinal contiene 3 g de azúcar por cada 5 mL. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas

hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Puede ser dañino para los dientes.

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Esto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Este producto medicinal contiene sorbitol solución E420.

Este producto medicinal contiene color rojo FD&C No 2 E123, Amaranto. Este puede causar reacciones alérgicas

3.4.9 ELOXATIN SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION 100 mg ELOXATIN SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION 50 mg

Expediente : 19962589 - 19962590
Radicado : 2015081765 - 2015081767
Fecha : 2015/06/26
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución para perfusión contiene 5 mg de oxaliplatino

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: tratamiento del cáncer colorectal metastásico en mono quimioterapia y en asociación con otros agentes antineoplásicos. Adyuvante en pacientes con cáncer colorectal en estadios II y III (según clasificación TNM).

Contraindicaciones: oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida a oxaliplatino
- Están en período de lactancia
- Tienen mielosupresión previa al inicio del primer ciclo, como se evidencia por neutrófilos iniciales $<2 \times 10^9/l$ y/o recuento plaquetario de $<100 \times 10^9/l$.
- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo de tratamiento

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

- Nuevas Contraindicaciones
- IPP e inserto CCDS v12+CCDS v13 LRC 16 de marzo de 2015

Nuevas Contraindicaciones:

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida a oxaliplatino o historia de alergias al oxaliplatino.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

El uso de Eloxatin® debe restringirse a unidades especializadas de oncología médica y debe ser administrado bajo supervisión de un oncólogo clínico con experiencia.

- Debido a la limitada información acerca de la seguridad en pacientes con compromiso severo de la función renal, la administración de Eloxatin® debe considerarse solamente después de la valoración riesgo / beneficio para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitoreada estrechamente y la dosis inicial de Eloxatin® recomendada es de 65 mg/m².
- A Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a compuestos de platino debe monitorearse la aparición de síntomas alérgicos. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir durante cualquier ciclo. En caso de aparición de una reacción de tipo anafiláctico a Eloxatin®, se interrumpirá inmediatamente la infusión y se deberá instaurar un tratamiento sintomático apropiado. El reinicio de Eloxatin® está contraindicado en estos pacientes.
- En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y aplicar un tratamiento sintomático local.
- La neurotoxicidad sensorial periférica de Eloxatin® debe ser cuidadosamente monitoreada, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que posean toxicidad neurológica específica. Debe practicarse un examen neurológico antes de cada administración y posteriormente de manera periódica. En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), se recomienda ajustar la dosis de Eloxatin®, en función de la duración y severidad de dichos síntomas:
 - Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, o si persisten las parestesias sin deterioro funcional hasta el próximo ciclo, la siguiente dosis de Eloxatin® debe reducirse en un 25%.

- Si las parestesias con deterioro funcional persisten hasta el próximo ciclo, la administración de Eloxatin® debe discontinuarse.
- Si los síntomas mejoran luego de la discontinuación de Eloxatin® podría considerarse la reanudación del tratamiento.

▪

En los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda durante o en las horas siguientes a la infusión de 2 horas de duración, la siguiente infusión de Eloxatin® deberá administrarse en un periodo de 6 horas. Para prevenir tal disestesia, informar al paciente que evite la exposición al frío y que evite la ingesta de bebidas y comidas frías durante o en las horas siguientes a la administración de Eloxatin®.

- Signos y síntomas del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS, por sus siglas en inglés, también conocido como PRES, Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior) podrían ser dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones, visión anormal (desde visión borrosa hasta ceguera), asociados o no con hipertensión. El diagnóstico de RPLS se basa en la confirmación mediante imagenología cerebral.
- La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta como náuseas y vómito, justifica tratamiento antiemético profiláctico y/o sintomático. Deshidratación, íleo, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica, y algunos desórdenes intestinales, pueden ser asociados con diarrea/ emesis severa, particularmente cuando se combina Eloxatin® con 5-FU.
- Se han reportado casos de isquemia intestinal, incluyendo casos con desenlaces fatales, con el tratamiento de Eloxatin®. En caso de isquemia intestinal, el tratamiento de Eloxatin® debe ser discontinuado y medidas apropiadas deben ser iniciadas.
- Si aparece toxicidad hematológica (evidenciado por los valores de línea de base, ej., neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<75 \times 10^9/L$) la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores aceptables. Debe realizarse un hemograma, con recuento leucocitario diferencial, antes del inicio de la terapia y antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.
- Los pacientes deben ser debidamente informados acerca del riesgo de presentar diarrea/vómitos, y neutropenia tras la administración de Eloxatin® y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente a su médico tratante para recibir un tratamiento adecuado.

- Para Eloxatin® combinado con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), deberán aplicarse los ajustes de dosis habitualmente recomendados para la toxicidad asociada a 5-fluoracilo.
- Si aparece diarrea severa o que amenace la vida, neutropenia severa (neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada con un recuento absoluto de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$, un pico de temperatura de $> 38.3^\circ C$ o una temperatura sostenida de $> 38^\circ C$ por más de una hora) o trombocitopenia severa (plaquetas $< 50 \times 10^9/L$), Eloxatin® debe discontinuarse hasta que los síntomas mejoren o se resuelvan y la dosis de Eloxatin® deberá disminuirse en un 25% en adición a cualquier reducción requerida de la dosis de 5-fluorouracilo.
- Sepsis, sepsis neutrópenica y choque séptico han sido reportados en pacientes tratados con Eloxatin®, incluyendo casos con desenlaces fatales. Si cualquiera de estos eventos se produce Eloxatin® debe suspenderse.
- Se ha reportado Coagulación Intravascular Diseminada (CID), incluyendo desenlaces fatales, asociada con el tratamiento de Eloxatin®. Si se presenta Coagulación Intravascular Diseminada (CID), el tratamiento con Eloxatin® debe ser discontinuado y el tratamiento apropiado debe ser administrado.
- En caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, estertores, infiltrados pulmonares radiológicos, se debe suspender el tratamiento con Eloxatin® hasta que exploraciones pulmonares ulteriores permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial
- El síndrome Urémico-hemolítico (HUS por sus siglas en inglés) es un efecto secundario peligroso. Eloxatin® debe suspenderse al primer signo de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre o DHL. La insuficiencia renal puede ser no reversible con la discontinuación de la terapia y puede requerir diálisis.
- Los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales pueden llegar a persistir hasta 3 años después de finalizar el tratamiento adyuvante.

- En caso de alteraciones en las pruebas de función hepática o hipertensión portal que no sean el resultado obvio de metástasis hepáticas, se deben considerar casos muy raros de desórdenes vasculares hepáticos inducidos por medicamentos.
- La prolongación QT puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, lo cual puede ser fatal. Se debe tener precaución en pacientes con historia o predisposición a la prolongación de QT, aquellos que estén tomando productos medicinales que se conoce que prolongan el intervalo QT, y aquellos con disturbios electrolíticos como hipocalcemia, hipocalcemia, o hipomagnesemia. En caso de prolongación de QT, el tratamiento con oxaliplatino debe ser discontinuado.
- Se ha reportado rabdomiolisis en pacientes tratados con Eloxatin®, incluyendo desenlaces fatales. En caso de dolor muscular e inflamación, asociado a debilidad, fiebre u orina oscura, el tratamiento con Eloxatin® debe ser discontinuado. Si la rabdomiolisis es confirmada, se deben tomar medidas apropiadas. Se recomienda precaución si se están administrando productos medicinales asociados con rabdomiolisis, concomitantemente con Eloxatin®.
- El tratamiento con Eloxatin® puede causar úlcera duodenal (UD) y complicaciones potenciales, como úlcera duodenal hemorrágica y perforación, lo cual puede ser fatal. En caso de úlcera duodenal, el tratamiento con Eloxatin® debe ser discontinuado y se deben adoptar medidas apropiadas.

No utilice Eloxatin® intraperitonealmente. Puede ocurrir hemorragia peritoneal cuando Eloxatin® es administrado por ruta intraperitoneal (ruta de administración no indicada).

Embarazo

A la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del uso de Eloxatin® en mujeres embarazadas. Basados en los datos preclínicos, Eloxatin® es probablemente letal y/o teratogénico para el feto humano a la dosis terapéutica recomendada y, en consecuencia, no se recomienda durante el embarazo y debería considerarse únicamente después de una adecuada evaluación del riesgo para el feto y con el consentimiento de la paciente.

Como con otros agentes citotóxicos, previo al inicio de la quimioterapia con Eloxatin®, se deben instaurar métodos anticonceptivos eficaces en los pacientes potencialmente fértiles.

Se deben tomar medidas anticonceptivas apropiadas durante la terapia y 4 meses después de terminada la misma en las mujeres y 6 meses después de terminada en los hombres.

Lactancia

No se ha estudiado el paso a la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Eloxatin®.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias para los productos de la referencia, únicamente así:

Nuevas Contraindicaciones:

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida a oxaliplatino o historia de alergias al oxaliplatino.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

El uso de Eloxatin® debe restringirse a unidades especializadas de oncología médica y debe ser administrado bajo supervisión de un oncólogo clínico con experiencia.

- Debido a la limitada información acerca de la seguridad en pacientes con compromiso severo de la función renal, la administración de Eloxatin® debe considerarse solamente después de la valoración riesgo / beneficio para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitoreada estrechamente y la dosis inicial de Eloxatin® recomendada es de 65 mg/m².
- A Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a compuestos de platino debe monitorearse la aparición de síntomas alérgicos. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir durante cualquier ciclo. En caso de aparición de una reacción de tipo anafiláctico a Eloxatin®, se interrumpirá inmediatamente la infusión y se deberá instaurar un tratamiento sintomático apropiado. El reinicio de Eloxatin® está contraindicado en estos pacientes.

- En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y aplicar un tratamiento sintomático local.
- La neurotoxicidad sensorial periférica de Eloxatin® debe ser cuidadosamente monitoreada, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que posean toxicidad neurológica específica. Debe practicarse un examen neurológico antes de cada administración y posteriormente de manera periódica. En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), se recomienda ajustar la dosis de Eloxatin®, en función de la duración y severidad de dichos síntomas:
 - Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, o si persisten las parestesias sin deterioro funcional hasta el próximo ciclo, la siguiente dosis de Eloxatin® debe reducirse en un 25%.
 - Si las parestesias con deterioro funcional persisten hasta el próximo ciclo, la administración de Eloxatin® debe discontinuarse.
 - Si los síntomas mejoran luego de la discontinuación de Eloxatin® podría considerarse la reanudación del tratamiento.

En los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda durante o en las horas siguientes a la infusión de 2 horas de duración, la siguiente infusión de Eloxatin® deberá administrarse en un periodo de 6 horas. Para prevenir tal disestesia, informar al paciente que evite la exposición al frío y que evite la ingesta de bebidas y comidas frías durante o en las horas siguientes a la administración de Eloxatin®.

- Signos y síntomas del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS, por sus siglas en inglés, también conocido como PRES, Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior) podrían ser dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones, visión anormal (desde visión borrosa hasta ceguera), asociados o no con hipertensión. El diagnóstico de RPLS se basa en la confirmación mediante imagenología cerebral.
- La toxicidad gastrointestinal, que se manifiesta como náuseas y vómito, justifica tratamiento antiemético profiláctico y/o sintomático. Deshidratación, íleo, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica, y algunos desórdenes intestinales, pueden ser asociados con diarrea/ emesis severa, particularmente cuando se combina Eloxatin® con 5-FU.
- Se han reportado casos de isquemia intestinal, incluyendo casos con desenlaces fatales, con el tratamiento de Eloxatin®. En caso de isquemia

- intestinal, el tratamiento de Eloxatin® debe ser discontinuado y medidas apropiadas deben ser iniciadas.
- Si aparece toxicidad hematológica (evidenciado por los valores de línea de base, ej., neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<75 \times 10^9/L$) la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores aceptables. Debe realizarse un hemograma, con recuento leucocitario diferencial, antes del inicio de la terapia y antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.
 - Los pacientes deben ser debidamente informados acerca del riesgo de presentar diarrea/vómitos, y neutropenia tras la administración de Eloxatin® y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente a su médico tratante para recibir un tratamiento adecuado.
 - Para Eloxatin® combinado con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), deberán aplicarse los ajustes de dosis habitualmente recomendados para la toxicidad asociada a 5-fluoracilo.
 - Si aparece diarrea severa o que amenace la vida, neutropenia severa (neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada con un recuento absoluto de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$, un pico de temperatura de $> 38.3^\circ C$ o una temperatura sostenida de $> 38^\circ C$ por más de una hora) o trombocitopenia severa (plaquetas $<50 \times 10^9/L$), Eloxatin® debe discontinuarse hasta que los síntomas mejoren o se resuelvan y la dosis de Eloxatin® deberá disminuirse en un 25% en adición a cualquier reducción requerida de la dosis de 5-fluorouracilo.
 - Sepsis, sepsis neutrópica y choque séptico han sido reportados en pacientes tratados con Eloxatin®, incluyendo casos con desenlaces fatales. Si cualquiera de estos eventos se produce Eloxatin® debe suspenderse.
 - Se ha reportado Coagulación Intravascular Diseminada (CID), incluyendo desenlaces fatales, asociada con el tratamiento de Eloxatin®. Si se presenta Coagulación Intravascular Diseminada (CID), el tratamiento con Eloxatin® debe ser discontinuado y el tratamiento apropiado debe ser administrado.
 - En caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, estertores, infiltrados pulmonares radiológicos, se debe

suspender el tratamiento con Eloxatin® hasta que exploraciones pulmonares posteriores permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial

- El síndrome Urémico-hemolítico (HUS por sus siglas en inglés) es un efecto secundario peligroso. Eloxatin® debe suspenderse al primer signo de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre o DHL. La insuficiencia renal puede ser no reversible con la discontinuación de la terapia y puede requerir diálisis.
- Los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales pueden llegar a persistir hasta 3 años después de finalizar el tratamiento adyuvante.
- En caso de alteraciones en las pruebas de función hepática o hipertensión portal que no sean el resultado obvio de metástasis hepáticas, se deben considerar casos muy raros de desórdenes vasculares hepáticos inducidos por medicamentos.
- La prolongación QT puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointes, lo cual puede ser fatal. Se debe tener precaución en pacientes con historia o predisposición a la prolongación de QT, aquellos que estén tomando productos medicinales que se conoce que prolongan el intervalo QT, y aquellos con disturbios electrolíticos como hipocalemia, hipocalcemia, o hipomagnesemia. En caso de prolongación de QT, el tratamiento con oxaliplatino debe ser discontinuado.
- Se ha reportado rabdomiolisis en pacientes tratados con Eloxatin®, incluyendo desenlaces fatales. En caso de dolor muscular e inflamación, asociado a debilidad, fiebre u orina oscura, el tratamiento con Eloxatin® debe ser discontinuado. Si la rabdomiolisis es confirmada, se deben tomar medidas apropiadas. Se recomienda precaución si se están administrando productos medicinales asociados con rabdomiolisis, concomitantemente con Eloxatin®.
- El tratamiento con Eloxatin® puede causar úlcera duodenal (UD) y complicaciones potenciales, como úlcera duodenal hemorrágica y perforación,

lo cual puede ser fatal. En caso de úlcera duodenal, el tratamiento con Eloxatin® debe ser discontinuado y se deben adoptar medidas apropiadas.

No utilice Eloxatin® intraperitonealmente. Puede ocurrir hemorragia peritoneal cuando Eloxatin® es administrado por ruta intraperitoneal (ruta de administración no indicada).

Si aparece mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, el siguiente tratamiento deberá retrasarse hasta la mejoría de la mucositis/estomatitis a un grado 1 o menor y/o hasta que el valor del recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9 /l$.

Embarazo

A la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del uso de Eloxatin® en mujeres embarazadas. Basados en los datos preclínicos, Eloxatin® es probablemente letal y/o teratogénico para el feto humano a la dosis terapéutica recomendada y, en consecuencia, no se recomienda durante el embarazo y debería considerarse únicamente después de una adecuada evaluación del riesgo para el feto y con el consentimiento de la paciente.

Como con otros agentes citotóxicos, previo al inicio de la quimioterapia con Eloxatin®, se deben instaurar métodos anticonceptivos eficaces en los pacientes potencialmente fértiles.

Se deben tomar medidas anticonceptivas apropiadas durante la terapia y 4 meses después de terminada la misma en las mujeres y 6 meses después de terminada en los hombres.

Lactancia

No se ha estudiado el paso a la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Eloxatin®.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe ajustar las Precacuciones y Advertencias a las conceptuadas

3.4.10. ONGLYZA® 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ONGLYZA® 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20017614 - 20017613
Radicado : 2015091875 - 2015091878
Fecha : 2015/07/17
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: Cada Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada contiene Saxagliptina 2.5 mg - Cada Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada contiene Saxagliptina 5 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Indicaciones: monoterapia y terapia combinada: Onglyza® (saxagliptina) está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a Onglyza®. Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que requieran hemodiálisis y en pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes de CYP3A4/5.

No debe usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ni de la cetoacidosis diabética, ya que no sería eficaz en estos casos. Sólo debe usarse durante el embarazo en caso de necesidad absoluta. Debe tenerse precaución al administrar onglyza a mujeres en período de lactancia. No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de onglyza en pacientes pediátricos.

Es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con onglyza.

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

- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Inserto para el usuario Fuente: Doc ID-002951176. Versión 1.0. Fecha de preparación de la versión: Julio de 2015
- Información para el prescriptor Clave: 1-2015, fecha de preparación de la versión Julio de 2015.

Nuevas advertencias y precauciones

- Pancreatitis:

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con Onglyza. Al empezar el tratamiento con Onglyza se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, Onglyza debe suspenderse inmediatamente e iniciar un tratamiento adecuado. No se sabe si en pacientes con antecedentes de pancreatitis es mayor el riesgo de presentar pancreatitis durante el tratamiento con Onglyza.

Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis. En el Estudio de Evaluación de Saxagliptina de Resultados Vasculares Registrados en Pacientes con Diabetes Mellitus-Trombolisis en Infarto de Miocardio (SAVOR), la incidencia de eventos adjudicados a pancreatitis fue de 0.3% en pacientes tratados con Onglyza y en los que recibieron placebo en la población por intención de tratar

- Uso con medicamentos que son causa conocida de Hipoglucemia

Los secretagogos de insulina como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con Onglyza.

- Reacciones de hipersensibilidad

Desde la comercialización del producto se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con Onglyza, que han incluido anafilaxia, edema angioneurótico y afecciones cutáneas exfoliativas. Estas reacciones se presentaron en los 3 primeros meses de tratamiento con Onglyza, y algunas después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad grave, suspender Onglyza, investigar otras causas posibles e iniciar un tratamiento antidiabético alternativo.

Se requiere precaución en los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico con otro inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) porque no se sabe si presentarán una predisposición al edema angioneurótico con Onglyza.

- Artralgia

En reportes post-comercialización se ha informado dolor articular producido por inhibidores de DPP4. Los reportes de casos sugieren que el dolor articular puede ser severo e incapacitante. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de tratamiento con el medicamento varió desde un día hasta años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar el medicamento; un subgrupo de pacientes experimentó recurrencia de los síntomas cuando volvió a ser sometido a prueba de provocación con el mismo fármaco u otro inhibidor de DPP4. Los inhibidores de DPP4 se deben considerar como una posible causa de que cualquier paciente presente dolor articular severo, y se debe evaluar en forma individual la continuación del tratamiento farmacológico

- Falla Cardíaca

En el estudio SAVOR, se observó un incremento en la tasa de hospitalización por falla cardíaca en los pacientes tratados con saxagliptina, comparada con placebo, aunque no se ha establecido una relación causal. Se justifica tener precaución al utilizar Onglyza en pacientes que tengan factores de riesgo conocidos para hospitalización por falla cardíaca, tales como una historia de falla cardíaca o daño renal moderado a severo. Se debe brindar asesoría a los pacientes sobre los síntomas característicos de la falla cardíaca, y recomendarles que reporten inmediatamente dichos síntomas

- Resultados Macrovasculares

No se han realizado estudios clínicos que hayan presentado evidencias concluyentes de reducción del riesgo macrovascular con Onglyza o algún otro agente antidiabético. En el estudio clínico placebo-controlado, aleatorizado SAVOR, el uso de Onglyza no se asoció a un riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares importantes.

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

- **Modificación de Precauciones y Advertencias**
- **Inserto para el usuario Fuente: Doc ID-002951176. Versión 1.0. Fecha de preparación de la versión: Julio de 2015**
- **Información para el prescriptor Clave: 1-2015, fecha de preparación de la versión Julio de 2015.**

Nuevas advertencias y precauciones

- **Pancreatitis:**

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con Onglyza. Al empezar el tratamiento con Onglyza se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis, Onglyza debe suspenderse inmediatamente e iniciar un tratamiento adecuado. No se sabe si en pacientes con antecedentes de pancreatitis es mayor el riesgo de presentar pancreatitis durante el tratamiento con Onglyza.

Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

En el Estudio de Evaluación de Saxagliptina de Resultados Vasculares Registrados en Pacientes con Diabetes Mellitus-Trombolisis en Infarto de Miocardio (SAVOR), la incidencia de eventos adjudicados a pancreatitis fue de 0.3% en pacientes tratados con Onglyza y en los que recibieron placebo en la población por intención de tratar

- Uso con medicamentos que son causa conocida de Hipoglucemia

Los secretagogos de insulina como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. Por lo tanto, es posible que se requiera una dosis menor del secretagogo de insulina, para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se lo usa en combinación con Onglyza.

- Reacciones de hipersensibilidad

Desde la comercialización del producto se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con Onglyza, que han incluido anafilaxia, edema angioneurótico y afecciones cutáneas exfoliativas. Estas reacciones se presentaron en los 3 primeros meses de tratamiento con Onglyza, y algunas después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad grave, suspender Onglyza, investigar otras causas posibles e iniciar un tratamiento antidiabético alternativo.

Se requiere precaución en los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico con otro inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4) porque no se sabe si presentarán una predisposición al edema angioneurótico con Onglyza.

- Artralgia

En reportes post-comercialización se ha informado dolor articular producido por inhibidores de DPP4. Los reportes de casos sugieren que el dolor articular puede ser severo e incapacitante. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de tratamiento con el medicamento varió desde un día hasta años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar el medicamento; un subgrupo de pacientes experimentó recurrencia de los síntomas cuando volvió a ser sometido a prueba de provocación con el mismo fármaco u otro inhibidor de DPP4. Los inhibidores de DPP4 se deben considerar como una posible causa de que cualquier paciente presente dolor articular severo, y se debe evaluar en forma individual la continuación del tratamiento farmacológico

- **Falla Cardíaca**

En el estudio SAVOR, se observó un incremento en la tasa de hospitalización por falla cardíaca en los pacientes tratados con saxagliptina, comparada con placebo, aunque no se ha establecido una relación causal. Se justifica tener precaución al utilizar Onglyza en pacientes que tengan factores de riesgo conocidos para hospitalización por falla cardíaca, tales como una historia de falla cardíaca o daño renal moderado a severo. Se debe brindar asesoría a los pacientes sobre los síntomas característicos de la falla cardíaca, y recomendarles que reporten inmediatamente dichos síntomas

- **Resultados Macrovasculares**

No se han realizado estudios clínicos que hayan presentado evidencias concluyentes de reducción del riesgo macrovascular con Onglyza o algún otro agente antidiabético. En el estudio clínico placebo-controlado, aleatorizado SAVOR, el uso de Onglyza no se asoció a un riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares importantes.

3.4.11 ILARIS

Expediente : 20059178
Radicado : 2015084041
Fecha : 2015/07/07
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial por 6 mL contiene canakinumab 150 mg

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a Solución inyectable

Indicaciones: Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (aijis) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad confirmada 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:

- Nuevas Reacciones Adversas e Interacciones
- Inserto e IPP versión N.A. de 11/05/2015

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico:

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.
AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <20 años de edad. La inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios fundamentales de fase III

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con AIJIS

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [vínica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Reacción en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

Anomalías de laboratorio (AIJIS)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN), hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$, en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< \text{LIN}$ y $> 75 \times 10^9/\text{l}$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes ≥ 65 años de edad no presenta diferencias significativas (con respecto al de los pacientes más jóvenes).

Interacciones

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL1B, pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en los pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse

simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de canakinumab (Ilaris) no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

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

- Nuevas Reacciones Adversas e Interacciones
- Inserto e IPP versión N.A. de 11/05/2015

Nuevas Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico:

Más de 2300 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 250 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, AIJIS, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL1B, y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los acontecimientos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase o la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

AIJIS

En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 201 pacientes con AIJIS de entre 2 y <20 años de edad. La inocuidad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios fundamentales de fase III

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con AIJIS

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N=177 n (%)	Ilaris N=50 n (%)	Placebo N=50 n (%)	Ilaris N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis, infección [viral] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Reacción en el lugar de la inyección*						
Leve	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderada	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio

Anomalías de laboratorio (AIJIS)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN), hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$, en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente del grupo del placebo (el 2,0%). Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< \text{LIN}$ y $> 75 \times 10^9/\text{l}$) de la cifra de trombocitos en 3 (el 6,3%) pacientes tratados con Ilaris y en 1 (el 2,0%) paciente del grupo del placebo.

ALAT/ASAT

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALAT) y aspartato-aminotransferasa (ASAT) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes tratados con Ilaris (el 4,1%) y 1 paciente de grupo del placebo (el 2,0%). En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes ≥ 65 años de edad no presenta diferencias significativas (con respecto al de los pacientes más jóvenes).

Interacciones

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL1B, pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en los pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben

administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de canakinumab (Ilaris) no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humerales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

3.4.12 CONCOR® 1,25 mg TABLETAS LACADAS
CONCOR® 2,5 mg TABLETAS
CONCOR® 5 mg TABLETAS LACADAS
CONCOR® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

Expediente : 19908191-19908192 – 34016 - 34017
 Radicado : 2015084507 – 2015084510 - 2015084516 – 2015084512.
 Fecha : 2015/07/02
 Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene: bisoprolol fumarato 1,25 mg - cada tableta recubierta con película contiene: bisoprolol fumarato 2,5 mg - cada tableta recubierta con película contiene: bisoprolol fumarato 5 mg - cada tableta recubierta con película contiene: bisoprolol fumarato 10 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta con película

Indicaciones: Antihipertensor, antianginoso. Coadyuvante en la insuficiencia cardiaca estable

Contraindicaciones: insuficiencia cardiaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieren terapia inotrópica I.V.

- Choque Cardiogénico.
- Bloqueo av de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Síndrome del nodo enfermo. -bloqueo sinoatrial.
- Bradycardia Sintomática. -Hipotensión Sintomática.
- Asma Bronquial Severa ó Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Severa.
- Formas severas de enfermedad arterial periférica oclusiva o formas severas del síndrome de raynaud.

- Feocromocitoma No Tratado.
- Acidosis Metabólica.
- Hipersensibilidad Al Bisoprolol o cualquiera de los excipientes.
- Menores de catorce años.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto versión MDS 10.0 de 2014.11.10

Nuevas Contraindicaciones:

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren terapia inotrópica i.v.,
- Choque cardiogénico,
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos),
- Síndrome del nodo enfermo,
- Bloqueo sinoatrial,
- Bradicardia sintomática,
- Hipotensión sintomática,
- Asma bronquial severa,
- Formas severas de enfermedad arterial periférica oclusiva o formas severas del síndrome de Raynaud,
- Feocromocitoma no tratado
- Acidosis metabólica,
- Hipersensibilidad a bisopropolol o a cualquiera de sus excipientes.
- Menores de 14 años.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Aplica sólo para insuficiencia cardiaca crónica:

El tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica estable con bisoprolol se tiene que iniciar con una fase especial de ajuste.

Aplica para todas las indicaciones:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Sobre todo en los pacientes con cardiopatía isquémica, la discontinuación de la terapia con bisoprolol no debe hacerse abruptamente a menos que se indique expresamente, ya que esto puede conducir a un empeoramiento transitorio de la afección cardíaca.

Aplica sólo para hipertensión o angina de pecho:

Bisoprolol debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho y acompañado de insuficiencia cardíaca.

Aplica solo a insuficiencia cardíaca crónica:

El inicio del tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere monitoreo constante. Para la posología y método de administración.

No hay experiencia terapéutica del tratamiento de bisoprolol en insuficiencia cardíaca en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:

- Diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I)
- insuficiencia renal grave
- insuficiencia hepática grave
- cardiomiopatía restrictiva
- cardiopatía congénita
- valvulopatía orgánica hemodinámicamente significativa
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses

Aplica a todas las indicaciones:

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- diabetes mellitus que presenta grandes fluctuaciones en los valores de glicemia. Los síntomas de hipoglicemia (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden quedar enmascarados,
- estricto ayuno,
- terapia de desensibilización en curso. Al igual que con otros bloqueadores beta, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado,
- bloqueo AV de primer grado,
- angina de Prinzmetal,
- enfermedad oclusiva arterial periférica. Puede ocurrir agravamiento de los síntomas, especialmente cuando se inicia la terapia.

Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis sólo deben recibir bloqueadores beta (por ejemplo, bisoprolol) después de una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos.

Los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados durante el tratamiento con bisoprolol.

En pacientes con feocromocitoma no debe administrarse bisoprolol hasta después del bloqueo del receptor alfa.

En pacientes sometidos a anestesia general un bloqueo beta reduce la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período postoperatorio. Actualmente se recomienda que se continúe el mantenimiento del bloqueo beta en el perioperatorio. El anestesista debe ser consciente del bloqueo beta debido a la posibilidad de interacción con otros medicamentos, lo que podría producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja, y disminución de la capacidad del reflejo para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario retirar la terapia con bloqueadores beta antes de la cirugía, esto debe hacerse gradualmente y completarse alrededor de 48 horas antes de la anestesia.

Aunque los bloqueadores beta cardiosselectivos (beta1) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, deben evitarse en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, como con todos los bloqueadores beta, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. Cuando existan tales razones, Concor® puede usarse con precaución. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar los síntomas, se recomienda una terapia broncodilatadora concomitante. De vez en cuando, puede ocurrir un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo tanto, puede ser necesario incrementar la dosis de los estimulantes beta2.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En un estudio con pacientes con enfermedad coronaria, bisoprolol no afectó el rendimiento de conducción. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual al tratamiento los pacientes, la capacidad para conducir un vehículo o manejar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al comienzo del tratamiento, cuando se cambie de la medicación, o si se toma junto con alcohol.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión MDS 10.0 de 2014.11.10**

Nuevas Contraindicaciones:

Bisoprolol está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca aguda o durante los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren terapia inotrópica i.v.,
- Choque cardiogénico,
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos),
- Síndrome del nodo enfermo,
- Bloqueo sinoatrial,
- Bradicardia sintomática,
- Hipotensión sintomática,
- Asma bronquial severa,
- Formas severas de enfermedad arterial periférica oclusiva o formas severas del síndrome de Raynaud,
- Feocromocitoma no tratado
- Acidosis metabólica,
- Hipersensibilidad a bisoprolol o a cualquiera de sus excipientes.
- Menores de 14 años.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Aplica sólo para insuficiencia cardíaca crónica:

El tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol se tiene que iniciar con una fase especial de ajuste.

Aplica para todas las indicaciones:

Sobre todo en los pacientes con cardiopatía isquémica, la discontinuación de la terapia con bisoprolol no debe hacerse abruptamente a menos que se indique expresamente, ya que esto puede conducir a un empeoramiento transitorio de la afección cardíaca.

Aplica sólo para hipertensión o angina de pecho:

Bisoprolol debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión o angina de pecho y acompañado de insuficiencia cardíaca.

Aplica solo a insuficiencia cardíaca crónica:

El inicio del tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica estable con bisoprolol requiere monitoreo constante. Para la posología y método de administración.

No hay experiencia terapéutica del tratamiento de bisoprolol en insuficiencia cardíaca en pacientes con las siguientes enfermedades y condiciones:

- Diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I)
- insuficiencia renal grave
- insuficiencia hepática grave
- cardiomiopatía restrictiva
- cardiopatía congénita
- valvulopatía orgánica hemodinámicamente significativa
- infarto de miocardio en los últimos 3 meses

Aplica a todas las indicaciones:

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- diabetes mellitus que presenta grandes fluctuaciones en los valores de glicemia. Los síntomas de hipoglicemia (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden quedar enmascarados,
- estricto ayuno,
- terapia de desensibilización en curso. Al igual que con otros bloqueadores beta, bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina no siempre produce el efecto terapéutico esperado,
- bloqueo AV de primer grado,
- angina de Prinzmetal,
- enfermedad oclusiva arterial periférica. Puede ocurrir agravamiento de los síntomas, especialmente cuando se inicia la terapia.

Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis sólo deben recibir bloqueadores beta (por ejemplo, bisoprolol) después de una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos.

Los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados durante el tratamiento con bisoprolol.

En pacientes con feocromocitoma no debe administrarse bisoprolol hasta después del bloqueo del receptor alfa.

En pacientes sometidos a anestesia general un bloqueo beta reduce la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción y la intubación, y el período postoperatorio. Actualmente se recomienda que se continúe el mantenimiento del bloqueo beta en el perioperatorio. El anestesista debe ser consciente del bloqueo beta debido a la posibilidad de interacción con otros medicamentos, lo que podría producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja, y disminución de la capacidad del reflejo para compensar la pérdida de

sangre. Si se considera necesario retirar la terapia con bloqueadores beta antes de la cirugía, esto debe hacerse gradualmente y completarse alrededor de 48 horas antes de la anestesia.

Aunque los bloqueadores beta cardiosselectivos (beta1) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los bloqueadores beta no selectivos, deben evitarse en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, como con todos los bloqueadores beta, a menos que existan razones clínicas convincentes para su uso. Cuando existan tales razones, Concor® puede usarse con precaución. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar los síntomas, se recomienda una terapia broncodilatadora concomitante. De vez en cuando, puede ocurrir un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo tanto, puede ser necesario incrementar la dosis de los estimulantes beta2.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En un estudio con pacientes con enfermedad coronaria, bisoprolol no afectó el rendimiento de conducción. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual al tratamiento los pacientes, la capacidad para conducir un vehículo o manejar maquinaria puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al comienzo del tratamiento, cuando se cambie de la medicación, o si se toma junto con alcohol.

3.4.13 SALOFALK® 250 mg TABLETAS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO
SALOFALK® SUPOSITORIOS 500
SALOFALK® SUPOSITORIOS 1000
SALOFALK® TABLETAS 500
SALOFALK® GRANULOS 500mg
SALOFALK® GRANULOS 1000mg
SALOFALK® 4 g ENEMAS
SALOFALK® 1g ESPUMA RECTAL
SALOFALK® 3g
SALOFALK® GRANULOS 1500mg

Expediente : 207357 – 20041831 – 20039643 – 19978379 – 19978381- 207348 – 207346 – 20040965 – 207347 - 20042842

Radicado : 2015085076 - 2015085109 – 2015085106 – 2015085102- 2015085099-
2015085079 – 2015085082 – 2015085087 -2015085090 - 2015085095

Fecha : 2015/07/03

Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene: mesalazina 500 mg - cada tableta contiene: mesalazina 250 mg – cada sachet contiene mesalazina 3g de granulado - cada sachet contiene mesalazina 500 mg de granulado - sachet contiene mesalazina 1000 mg de granulado - sachet contiene mesalazina 1500 mg de granulado - sachet contiene mesalazina 3000 mg de granulado – cada 60 mL de suspensión para enema contiene 4g – cada supositorio contiene mesalazina 1000 mg – cada aplicación contiene mesalazina 1g.

Forma farmacéutica: Tableta – Granulado – Espuma – Supositorios - Enema

Indicaciones: tratamiento alternativo de ataque agudo de colitis ulcerativa

Tratamiento de la colitis ulcerosa activa leve del colon sigmoideo y del recto (Espuma)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al ácido salicílico o sus derivados, severos disturbios en la función del riñón y el hígado, úlcera duodenal y gástrica, diátesis hemorrágica (predisposición al sangrado), puede ser usado en niños, no usarse en pacientes con hipersensibilidad a los benzoatos.

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

- Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido salicílico o sus derivados. Severos disturbios en la función del riñón y del hígado

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

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido salicílico o sus derivados. Severos disturbios en la función del riñón y del hígado

3.4.14 TRAYENTA®

Expediente : 20023511
Radicado : 2015087716
Fecha : 2015/07/10
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta contiene 5mg de Linagliptina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Linagliptina está indicada junto con la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico, ya sea como monoterapia o en asociación con metformina, sulfonilúreas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilúrea) o en asociación con metformina + sulfonilureas.

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

Generales:

Trayenta® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis:

Ha habido informes post-comercialización de casos de pancreatitis aguda en pacientes que estaban tomando linagliptina. Ante la sospecha de pancreatitis debe suspenderse la administración de trayenta®.

Hipoglicemia:

La linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia (metformina,

tiazolidinedionas), los porcentajes de hipoglicemia reportados con linagliptina fueron similares a los observados en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea, y puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

Advertencias: general: ondero no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hipoglicemia: la linagliptina como monoterapia mostró una incidencia similar de hipoglicemia con el placebo. En ensayos clínicos de linagliptina como parte de la terapia combinada con agentes desconocidos que causan hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia notificados con linagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo. Se conoce que las sulfonilúreas causan hipoglicemia, por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administra linagliptina en combinación con una sulfonilúrea. Adicionalmente, una reducción de la dosis de sulfonilúrea debe ser considerada.

El uso de linagliptina en combinación con insulina no se ha estudiado completamente.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 20141125
- Información para prescribir versión 0273-06 de 25 de Noviembre de 2014.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años.

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales:

Generales

Trayenta® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la ceto-acidosis diabética.

Pancreatitis

· En la Información para prescribir
Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

· En el Inserto:
Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Hipoglicemia

La linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia reportadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Inserto versión 20141125**
- **Información para prescribir versión 0273-06 de 25 de Noviembre de 2014.**

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años.

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales:

Generales

Trayenta® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la ceto-acidosis diabética.

Pancreatitis

- **En la Información para prescribir**

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

- **En el Inserto:**

Teniendo en cuenta el riesgo de pancreatitis asociado a este producto, comunique a su médico antes de empezar el tratamiento, si ha padecido enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o elevación de triglicéridos, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis.

Si presenta un dolor intenso en el abdomen que no desaparece, suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un servicio médico. El dolor puede irradiarse del estómago o abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vomito. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

Hipoglicemia

La linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia reportadas con linagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Puede ser necesario considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

**3.4.15 TRAYENTA DUO 2.5 mg/500 mg
TRAYENTA DUO 2.5 mg/850mg
TRAYENTA DUO 2.5 mg/1000 mg**

Expediente : 20036717 – 20044943 - 20044944
Radicado : 2015088756 – 2015087754 - 2015088753
Fecha : 2015/07/09
Interesado : Boeringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta contiene Linagliptina 2.5 mg + Metformina clorhidrato 500 mg - Cada tableta contiene Linagliptina 2.5 mg + Metformina clorhidrato 850mg - Cada tableta contiene Linagliptina 2.5 mg + Metformina clorhidrato 1000mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Trayenta® Duo es un medicamento que se indica como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes el tratamiento con linagliptina y metformina es apropiado, en los pacientes para los que la metformina sola resulta insuficiente, y en los que están en tratamiento y logran buen control con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta® duo se indica para administrarlo combinado con una sulfonilurea (su) (por ejemplo, tratamiento combinado triple) como complemento de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea resultan insuficientes.

Trayenta® Duo se indica como terapia coadyuvante de la insulina (es decir, tratamiento de triple combinación) como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control glucémico en los pacientes quienes con la insulina y metformina solas no logran el control glucémico adecuado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina o clorhidrato de metformina, o ambos, o a alguno de los excipientes.

- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 60 ml/min).
- Afecciones agudas que pueden alterar la función renal: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de agentes de contraste iodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Alcoholismo agudo.
- Alcoholismo.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Información para prescribir versión 0277-05 de 04 de mayo de 2015
- Inserto versión 20150504

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina o clorhidrato de metformina, o ambos, o a alguno de los excipientes.

- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y severa o disfunción renal (CrCl <45mL/min/1.73 m2).

— Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.

- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria infarto de miocardio reciente shock).
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación alcohólica aguda
- Alcoholismo

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

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Información para prescribir versión 0277-05 de 04 de mayo de 2015**
- **Inserto versión 20150504**

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina o clorhidrato de metformina, o ambos, o a alguno de los excipientes.

- **Cetoacidosis diabética.**
- **Precoma diabético.**
- **Insuficiencia renal moderada (estadio 3b) y severa o disfunción renal ($CrCl < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).**
- **Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.**
- **Afección que pueda provocar hipoxia tisular (en especial, afección aguda o empeoramiento de enfermedad crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria infarto de miocardio reciente shock).**
- **Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.**
- **Insuficiencia hepática.**
- **Intoxicación alcohólica aguda**
- **Alcoholismo**

3.4.16 VAMMRIX

Expediente : 19990911
 Radicado : 2015088284 - 2014126687
 Fecha : 2015/07/13
 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 10 3.0. CCID50 3

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 10 3.0. CCID50 3

Virus de varicela atenuado (Cepa Oka) no menos de 10 3.0. CCID50 3

Virus de varicela atenuado (CEPA Oka) no menos de 103,3CCID503.

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.

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el acta 27 de 2014 numeral para el producto de la referencia

Tramite inicial:

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- Inserto versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)
- Información para prescribir versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar la modificación propuesta para el producto de la referencia teniendo en cuenta que la información presentada no es concluyente en lo relacionado con la propuesta de modificación de contraindicaciones, por lo que se recomienda negar la solicitud.

3.4.17. ADVIL ULTRA

Expediente : 19997253
Radicado : 2015088654
Fecha : 2015/07/10
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada capsula blanda contiene Ibuprofeno 200 mg + Cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Capsula Blanda

Indicaciones: Analgesico No Narcotico-antipiretico.

Contraindicaciones: reacciones alérgicas a la cafeína, al ibuprofeno o a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) manifestadas por: asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema agioneurótico o alergia a cualquier componente del producto. personas que presenten desórdenes de la coagulación o que reciban anticoagulantes cumarínicos; enfermedad cardiovascular, falla renal; historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa.

No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Advertencias y precauciones: suspenda la administración y consulte a su médico, si nota una reacción alérgica que incluya enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastro-intestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados

con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Administrar con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$).

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de tres días. En caso de sobre-dosificación accidental, descontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata. (De Registro)

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

- Nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones
- IPP e inserto versión Versión 1.0, Abril 22 de 2015.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno ó a cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) manifestadas por: broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó gastrointestinal, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento.

La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administrar con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$). Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando. En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

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

- Nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones
- IPP e inserto versión Versión 1.0, Abril 22 de 2015.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno ó a cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) manifestadas por: broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó gastrointestinal, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con

sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento.

La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.

Administrar con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$). Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando. En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Interacciones:

Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

3.4.18. ADVIL FASTGEL

Expediente : 19928963
Radicado : 2015088657
Fecha : 2015/07/10
Interesado : Pfizer S.A.S

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Composición: Cada cápsula blanda contiene Ibuprofeno 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: reacciones alérgicas al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetilsalicílico o aines, pacientes con asma, broncoespasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico enfermedad cardiovascular, falla renal, historia previa o actual de úlcera péptica, insuficiencia hepática severa. No administre durante el tercer trimestre del embarazo.

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

- Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones
- Resumen de las características del producto SPC Versión 2.0, Diciembre 10 de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas al Ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico; historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y antecedente enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspenda la administración y consulte al médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetil salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastro-intestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosificación accidental, descontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata. Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

Interacciones: Si está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico

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

- Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones
- Resumen de las características del producto SPC Versión 2.0, Diciembre 10 de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas al Ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetyl salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico; historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y antecedente enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Suspenda la administración y consulte al médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de

administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetil salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastro-intestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosificación accidental, descontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata. Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando.

Interacciones: Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico

3.4.19 REDOXON GOTAS 20%

Expediente : 1980705
Radicado : 2015086306
Fecha : 2015/07/06
Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada 1 mL de solución oral ácido ascórbico 200 mg

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Deficiencia de vitamina C.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria.

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

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

- Nuevas Contraindicaciones
- IPP Versión 2.0 de Agosto de 2013

Nuevas Contraindicaciones: Contraindicaciones y Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria.

Pacientes con diabetes: La Vitamina C, puede interferir con los kits y medidores de ensayo de laboratorio que miden niveles de glucosa dando como resultado falsas lecturas

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

- Nuevas Contraindicaciones
- Nuevas Advertencias

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

Nuevas Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria.

Pacientes con diabetes: La Vitamina C, puede interferir con los kits y medidores de ensayo de laboratorio que miden niveles de glucosa dando como resultado falsas lecturas

La Sala, considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a las contraindicaciones conceptuadas.

3.4.20 CIALIS® 20 mg

Expediente : 19935680
Radicado : 2015090109
Fecha : 2015/07/24
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al tadalafilo o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina. (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

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

- Inserto e IPP 1.0 - CDS03OCT11 08Jul15
- Nuevas Contraindicaciones Precauciones y Advertencias

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Cialis® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Cialis®, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,

- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Cialis® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso

Antes de iniciar el tratamiento con Cialis®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Cialis® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Cialis®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de Cialis® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Cialis® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Cialis® y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Cialis® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Cialis® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Cialis® y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Cialis®. No es posible.

Determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Cialis® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en

pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Cialis® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC).

Cialis® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Cialis® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Cialis® en dichas combinaciones.

Lactosa

Cialis® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Cialis® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cialis® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Cialis® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cialis® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue

similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Cialis® antes de conducir o utilizar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Contraindicaciones Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Cialis® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Cialis®, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Cialis® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

(NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso

Antes de iniciar el tratamiento con Cialis®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Cialis® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Cialis®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de Cialis® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Cialis® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Cialis® y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Cialis® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Cialis® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Cialis® y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Cialis®. No es posible.

Determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Cialis® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Cialis® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC).

Cialis® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Cialis® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Cialis® en dichas combinaciones.

Lactosa

Cialis® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Cialis® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cialis® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Cialis® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del espermatozoides en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cialis® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los

pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Cialis®, antes de conducir o utilizar máquinas

La Sala considera que se deben incluir en las precauciones y advertencias lo relacionado con la interacción con el alcohol e incluirlo en el inserto y la información para prescribir.

3.4.21 CIALIS® 5 mg

Expediente : 20007296
Radicado : 2015090098
Fecha : 2015/07/14
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición: Cada tableta contiene tadalafilo 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Disfunción eréctil (DE). Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés). Tratamiento de la de y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (DE/BPH).

Contraindicaciones: en estudios clínicos, tadalafilo ha incrementado el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPC). Por ello, tadalafilo está contraindicado en pacientes q ue estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico. No se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a tadalafilo o a cualquiera de sus excipientes. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa.)

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

- Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias
- IPP e inserto versión CDS03OCT11 08Jul15

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Cialis® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Cialis®, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Cialis® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso

Antes de iniciar el tratamiento con Cialis®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades

vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Cialis® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Cialis®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de Cialis® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Cialis® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Cialis® y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Cialis® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Cialis® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Cialis® y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Cialis®. No es posible.

Determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Cialis® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Cialis® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC).

Cialis® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Cialis® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Cialis® en dichas combinaciones.

Lactosa

Cialis® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Cialis® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cialis® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Cialis® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del espermatozoides en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cialis® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Cialis®, antes de conducir o utilizar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Contraindicaciones Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Cialis® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Cialis®, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Cialis® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso

Antes de iniciar el tratamiento con Cialis®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras

una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Cialis® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Cialis®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de Cialis® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Cialis® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Cialis® y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Cialis® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Cialis® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Cialis® y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Cialis®. No es posible.

Determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Cialis® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Cialis® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC).

Cialis® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Cialis® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Cialis® en dichas combinaciones.

Lactosa

Cialis® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Cialis® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cialis® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Cialis® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del espermatozoides en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cialis® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Cialis®, antes de conducir o utilizar máquinas.

La Sala considera que se deben incluir en las precauciones y advertencias lo relacionado con la interacción con el alcohol e incluirlo en el inserto y la información para prescribir.

3.4.22 VAYAPLIN® 20 mg

Expediente : 20058144
Radicado : 2015090117
Fecha : 2015/07/14
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición: Cada tableta contiene tadalafilo 20 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones: tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: alergia al tadalafilo o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina. (Cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

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

- Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias .
- IPP e inserto versión 1.0 - CDS03OCT11 08Jul15

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Vayaplin® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Vayaplin® no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Vayaplin® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:

Antes de iniciar el tratamiento con Vayaplin®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Vayaplin® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Vayaplin®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa(1) bloqueantes, la administración concomitante de Vayaplin® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Vayaplin® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Vayaplin® y consultar con un médico inmediatamente

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin® y buscar pronta atención médica

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin®. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Vayaplin® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Vayaplin® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Vayaplin® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Vayaplin® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC)

VAYAPLIN® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de VAYAPLIN® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar VAYAPLIN® en dichas combinaciones.

Lactosa

VAYAPLIN® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de VAYAPLIN® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de VAYAPLIN® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. VAYAPLIN® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VAYAPLIN® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a VAYAPLIN®, antes de conducir o utilizar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Contraindicaciones Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Vayaplin® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Vayaplin® no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Vayaplin® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:

Antes de iniciar el tratamiento con Vayaplin®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Vayaplin® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Vayaplin®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa(1) bloqueantes, la administración concomitante de Vayaplin® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Vayaplin® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Vayaplin® y consultar con un médico inmediatamente

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin® y buscar pronta atención médica

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin®. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Vayaplin® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Vayaplin® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Vayaplin® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Vayaplin® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC)

VAYAPLIN® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de VAYAPLIN® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar VAYAPLIN® en dichas combinaciones.

Lactosa

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

VAYAPLIN® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de VAYAPLIN® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vayaplin® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Vayaplin® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del espermatozoides en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vayaplin® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Vayaplin®, antes de conducir o utilizar máquinas

La Sala considera que se deben incluir en las precauciones y advertencias lo relacionado con la interacción con el alcohol e incluirlo en el inserto y la información para prescribir.

3.4.23 VAYAPLIN® 5 mg

Expediente : 20059318

Radicado : 2015090112
Fecha : 14/07/2015
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición: Cada tableta contiene Tadalafilo 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Disfunción eréctil tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (bph por sus siglas en inglés). tratamiento de la de y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (DE/BPH).

Contraindicaciones: en estudios clínicos, tadalafilo ha incrementado el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (gmpc). Por ello, tadalafilo está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico. No se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a tadalafilo o a cualquiera de sus excipientes. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa.

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

- Nuevas contraindicaciones
- Inserto e IPP versión 1.0 - CDS03OCT11 08Jul15

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Vayaplin® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Vayaplin® no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Vayaplin® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:

Antes de iniciar el tratamiento con Vayaplin®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Vayaplin® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y

taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Vayaplin®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa(1) bloqueantes, la administración concomitante de Vayaplin® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Vayaplin® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Vayaplin® y consultar con un médico inmediatamente

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin® y buscar pronta atención médica

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin®. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Vayaplin® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Vayaplin® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Vayaplin® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en

pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Vayaplin® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC)

VAYAPLIN® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de VAYAPLIN® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar VAYAPLIN® en dichas combinaciones.

Lactosa

VAYAPLIN® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de VAYAPLIN® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de VAYAPLIN® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. VAYAPLIN® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de VAYAPLIN® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a VAYAPLIN®, antes de conducir o utilizar máquinas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Contraindicaciones Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que esto es debido a la combinación de los efectos del tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Vayaplin® está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico

Vayaplin® no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,
- pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase II o superior de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores,
- pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada,
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Vayaplin® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:

Antes de iniciar el tratamiento con Vayaplin®

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Vayaplin® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Vayaplin®, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que están tomando alfa(1) bloqueantes, la administración concomitante de Vayaplin® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Vayaplin® y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con Vayaplin® y consultar con un médico inmediatamente

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin® y buscar pronta atención médica

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Vayaplin®. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Vayaplin® a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Vayaplin® en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Vayaplin® se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Vayaplin® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol,

itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC)

VAYAPLIN® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de VAYAPLIN® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar VAYAPLIN® en dichas combinaciones.

Lactosa

VAYAPLIN® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de VAYAPLIN® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Vayaplin® durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Vayaplin® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del espermatozoides en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vayaplin® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Vayaplin®, antes de conducir

o utilizar máquinas

La Sala considera que se deben incluir en las precacuciones y advertencias lo relacionado con la interacción con el alcohol e incluirlo en el inserto y la información para prescribir.

3.4.24. ERANZ 10 mg. TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 225241 - 225240
Radicado : 2015092317 - 2015092326
Fecha : 2015/07/17
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta contiene Donepezilo Clorhidrato 10 mg - Cada tableta contiene Donepezilo Clorhidrato 5 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la demencia del tipo Alzheimer leve, moderada y grave. El diagnostico de demencia tipo Alzheimer se debe realizar teniendo en cuenta las directrices aceptadas (Por Ejemplo: DSM IV, ICD10)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al clorhidrato de donepezilo o a los derivados de piperidina. Anestesia: puede potenciar el efecto del relajante muscular tipo succinil colina.

Afecciones cardiovasculares: se debe tener precaución en los pacientes que presentan trastornos de la conducción cardiaca "síndrome de seno enfermo, por la posibilidad que tiene el producto de disminuir la frecuencia cardiaca. Se han reportado episodios de síncope".

Afecciones gastrointestinales: por la posibilidad de aumentar la secreción de ácido gástrico, es necesario vigilar a los pacientes con enfermedad ácido péptica y sangrado gastrointestinal activo u oculto. El aumento de motilidad intestinal , si ocurre, aparece con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg/día.

Urogenital: los colinomimeticos pueden causar obstrucción del flujo de la vejiga.

Afecciones neurológicas: convulsiones, se cree que los colinomimeticos poseen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

La actividad convulsiva también podría ser una manifestación de enfermedad de Alzheimer.

Afecciones pulmonares: dada su actividad colinomimética se debe tener precaución con los pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva. (De Registro)

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

- Nuevas contraindicaciones:
- IPP basada en CDS versión 9.0 de junio de 2012

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al clorhidrato de donepezilo o a los derivados de piperidina. Anestesia: puede potenciar el efecto de los relajantes musculares tipo succinil colina.

Afecciones cardiovasculares: se debe tener precaución en los pacientes que presentan trastornos de la conducción cardíaca "síndrome de seno enfermo, por la posibilidad que tiene el producto de disminuir la frecuencia cardíaca. Se han reportado episodios de síncope". Afecciones gastrointestinales: por la posibilidad de aumentar la secreción de ácido gástrico, es necesario vigilar a los pacientes con enfermedad ácido péptica y sangrado gastrointestinal activo u oculto.

El aumento de motilidad intestinal, si ocurre, aparece con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg/día. Urogenital: los colinomiméticos pueden causar obstrucción del flujo de la vejiga. Afecciones neurológicas: convulsiones, se cree que los colinomiméticos poseen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

La actividad convulsiva también podría ser una manifestación de enfermedad de Alzheimer. Síndrome neuroléptico maligno. Mioglobulinuria. Afecciones pulmonares: dada su actividad colino mimética se debe tener precaución con los pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

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

- Nuevas contraindicaciones:
- IPP basada en CDS versión 9.0 de junio de 2012

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al clorhidrato de donepezilo o a los derivados de piperidina. Anestesia: puede potenciar el efecto de los relajantes musculares tipo succinil colina.

Afecciones cardiovasculares: se debe tener precaución en los pacientes que presentan trastornos de la conducción cardíaca "síndrome de seno enfermo, por la posibilidad que tiene el producto de disminuir la frecuencia cardíaca. Se han reportado episodios de síncope". **Afecciones gastrointestinales:** por la posibilidad de aumentar la secreción de ácido gástrico, es necesario vigilar a los pacientes con enfermedad ácido péptica y sangrado gastrointestinal activo u oculto.

El aumento de motilidad intestinal, si ocurre, aparece con mayor frecuencia con la dosis de 10 mg/día. **Urogenital:** los colinomiméticos pueden causar obstrucción del flujo de la vejiga. **Afecciones neurológicas:** convulsiones, se cree que los colinomiméticos poseen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas.

La actividad convulsiva también podría ser una manifestación de enfermedad de Alzheimer. Síndrome neuroléptico maligno. Mioglobinuria. **Afecciones pulmonares:** dada su actividad colino mimética se debe tener precaución con los pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

3.4.25. PLAQUINOL® 200 mg Tabletetas PLAQUINOL® 400 mg Tabletetas

Expediente : 19942195 - 29818
Radicado : 2015089425 -
Fecha : 2015/07/13
Interesado : Sanofi Aventis

Composición: Cada tableta contiene Hidroxicloroquina Sulfato 200.00 mg - Cada tableta contiene Hidroxicloroquina Sulfato 400.00 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: antiamebiano, antipalúdico, alternativo en el manejo de la artritis reumatoidea aguda y crónica, tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento. Úlcera péptica. Discrasias sanguíneas. Embarazo. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con drogas hepatotóxicas. Durante el tratamiento deberán hacerse exámenes oftalmológicos periódicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

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

- Nuevas Advertencias y Precauciones.
- Información prescriptiva plaquinol® hidroxycloquina versión ccds v09 -Irc-18-mayo-2015. Revisión mayo 2.015.

Nuevas Advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopia, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

- Dosis diarias que excedan de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;
- Insuficiencia renal
- Dosis acumulativas superiores a 200 g
- Ancianos
- Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia.

La Hidroxycloquina ha demostrado causar hipoglicemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin

medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxiclороquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con Hidroxiclороquina.

Nuevas Precauciones:

Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con Plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender PLAQUINOL® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxiclороquina si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: Hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P.*

malariae. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

Nuevas Reacciones Adversas

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuencia no conocida: depresión de la médula ósea, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Frecuencia no conocida: urticaria, angioedema, broncoespasmo.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Común: Anorexia.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

La hidroxycloquina puede exacerbar la porfiria.

Trastornos psiquiátricos:

Común: labilidad emocional

Poco común: nerviosismo

Frecuencia no conocida: psicosis, comportamiento suicida.

Trastornos del Sistema Nervioso:

Común: cefalea

Poco común: mareo

Frecuencia no conocida: convulsiones han sido reportadas con esta clase de medicamentos.

Trastornos extrapiramidales como distonía, disquinesia, temblor.

Trastornos oculares:

Común: visión borrosa debido a un trastorno de la acomodación que es dependiente de la dosis y reversible.

Poco común: retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual. En su forma temprana, parece reversible tras la suspensión de hidroxycloquina. Si se permite que se desarrolle, podría haber riesgo de progresión, incluso después de suspender el tratamiento.

Los pacientes con cambios retinianos inicialmente podrían cursar asintomáticos, o podrían tener visión escotómica con escotomas paracentrales, pericentrales de tipo anillo, temporales y visión anormal de colores.

Se han reportado cambios corneales incluyendo edema y opacidades. Pueden cursar sin síntomas o podrían causar alteraciones tales como halos, visión borrosa, o fotofobia. Pueden ser transitorios, o bien reversibles al suspender el tratamiento.

Frecuencia no conocida: se han reportado casos de maculopatía y degeneración macular que pueden ser irreversibles.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco común: vértigo, tinnitus.

Frecuencia no conocida: pérdida de la audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: cardiomiopatía que resulta en falla cardíaca, y en algunos casos lleva a muerte. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se detectan trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco aurículo - ventricular), así como hipertrofia biventricular. La suspensión del medicamento puede llevar a la recuperación.

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: dolor abdominal, náuseas

Común: diarrea, vómito

Usualmente, estos síntomas se resuelven al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Trastornos hepatobiliares:

Poco común: pruebas de función hepática anormales.

Frecuencia no conocida: falla hepática fulminante

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Común: rash cutáneo, prurito

Poco común: trastornos pigmentarios en la piel y en membranas mucosas, decoloración del cabello, alopecia. Usualmente, esto se resuelve fácilmente al suspender el tratamiento.

Frecuencia no conocida: erupciones bullosas, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP).

AGEP debe diferenciarse de la psoriasis, aunque la hidroxycloroquina podría desencadenar ataques de psoriasis. Esta podría estar asociada a fiebre e

hiperleucocitosis. El pronóstico es usualmente favorable después de la suspensión del medicamento.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco común: trastornos sensoriomotores

Frecuencia no conocida: miopatía musculoesquelética o neuromiopatía que lleva a debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. La miopatía puede ser reversible tras la suspensión del medicamento, pero la recuperación puede tardar varios meses.

Disminución de los reflejos musculotendinosos y conducción nerviosa anormal.

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

- **Nuevas Advertencias y Precauciones.**
- **Información prescriptiva plaquinol® hidroxiclороquina version ccds v09 - Irc-18-mayo-2015. Revisión mayo 2.015.**

Nuevas Advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopio, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

- **Dosis diarias que excedan de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;**
- **Insuficiencia renal**
- **Dosis acumulativas superiores a 200 g**
- **Ancianos**
- **Disminución de la agudeza visual.**

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia.

La Hidroxicloroquina ha demostrado causar hipoglicemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxicloroquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con Hidroxicloroquina.

Nuevas Precauciones:

Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con Plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender PLAQUINOL® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxiclорокина si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxiclорокина fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: Hidroxiclорокина no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

Nuevas Reacciones Adversas

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuencia no conocida: depresión de la médula ósea, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Frecuencia no conocida: urticaria, angioedema, broncoespasmo.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Común: Anorexia.

Frecuencia no conocida: hipoglucemia.

La hidroxiclорокина puede exacerbar la porfiria.

Trastornos psiquiátricos:

Común: labilidad emocional

Poco común: nerviosismo

Frecuencia no conocida: psicosis, comportamiento suicida.

Trastornos del Sistema Nervioso:

Común: cefalea

Poco común: mareo

Frecuencia no conocida: convulsiones han sido reportadas con esta clase de medicamentos.

Trastornos extrapiramidales como distonía, disquinesia, temblor.

Trastornos oculares:

Común: visión borrosa debido a un trastorno de la acomodación que es dependiente de la dosis y reversible.

Poco común: retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual. En su forma temprana, parece reversible tras la suspensión de hidroxycloquina. Si se permite que se desarrolle, podría haber riesgo de progresión, incluso después de suspender el tratamiento.

Los pacientes con cambios retinianos inicialmente podrían cursar asintomáticos, o podrían tener visión escotómica con escotomas paracentrales, pericentrales de tipo anillo, temporales y visión anormal de colores.

Se han reportado cambios corneales incluyendo edema y opacidades. Pueden cursar sin síntomas o podrían causar alteraciones tales como halos, visión borrosa, o fotofobia. Pueden ser transitorios, o bien reversibles al suspender el tratamiento.

Frecuencia no conocida: se han reportado casos de maculopatía y degeneración macular que pueden ser irreversibles.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco común: vértigo, tinnitus.

Frecuencia no conocida: pérdida de la audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: cardiomiopatía que resulta en falla cardíaca, y en algunos casos lleva a muerte. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se detectan trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco aurículo - ventricular), así como hipertrofia biventricular. La suspensión del medicamento puede llevar a la recuperación.

Trastornos gastrointestinales:

Muy común: dolor abdominal, náuseas

Común: diarrea, vómito

Usualmente, estos síntomas se resuelven al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Trastornos hepatobiliares:

Poco común: pruebas de función hepática anormales.

Frecuencia no conocida: falla hepática fulminante

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Común: rash cutáneo, prurito

Poco común: trastornos pigmentarios en la piel y en membranas mucosas, decoloración del cabello, alopecia. Usualmente, esto se resuelve fácilmente al suspender el tratamiento.

Frecuencia no conocida: erupciones bullosas, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP).

AGEP debe diferenciarse de la psoriasis, aunque la hidroxycloroquina podría desencadenar ataques de psoriasis. Esta podría estar asociada a fiebre e hiperleucocitosis. El pronóstico es usualmente favorable después de la suspensión del medicamento.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco común: trastornos sensoriomotores

Frecuencia no conocida: miopatía musculoesquelética o neuromiopatía que lleva a debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. La miopatía puede ser reversible tras la suspensión del medicamento, pero la recuperación puede tardar varios meses.

Disminución de los reflejos musculotendinosos y conducción nerviosa anormal.

**3.4.26 KOMBIGLYZE® XR 2.5 mg / 1000 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA –
KOMBIGLYZE® XR 5 mg / 1000 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA –
KOMBIGLYZE® XR 5 mg / 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20036766 – 20041742 - 20041741

Radicado : 2015091868 - 2015091864

Fecha : 2015/07/17

Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada Saxagliptina/ Metformina HCL 2.5 mg / 1000 mg - Cada comprimido de liberación prolongada Saxagliptina/ Metformina HCL 5 mg / 1000 mg - Cada comprimido de liberación prolongada Saxagliptina/ Metformina HCL 5 mg / 500 mg

Forma farmacéutica: Comprimido de liberación prolongada

Indicaciones: está indicado en complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2, cuando resulta apropiado el tratamiento con la asociación de saxagliptina y metformina.

Contraindicaciones: - Disfunción renal (p. ej., concentración sérica de creatinina = 1.5 mg/dL en los varones o = 1.4 mg/dL en las mujeres, o depuración de creatinina anormal), que también puede ser consecuencia de afecciones como colapso (shock) cardiovascular, infarto agudo de miocardio y septicemia.

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina.

- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética (ésta última debe tratarse con insulina).

- Antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a kombiglyze® xr o a la saxagliptina (p.ej. anafilaxia, edema angioneurótico, afecciones cutáneas exfoliativas).

- Kombiglyze® XR debe interrumpirse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados porque el uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal.

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

- Inserto Versión: Doc ID-002951166. Versión 1.0. Fecha de preparación de la versión: julio de 2015
- IPP versión: Clave: 1-2015, fecha de preparación de la versión Julio de 2015
- Advertencias y Precauciones

Nuevas Advertencias y precauciones

Pancreatitis:

Adicional al texto ya contenido sobre pancreatitis, se adicionó la frase *“Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.”*, de esta forma

el texto sobre pancreatitis de esta sección se ajustó según lo solicitado mediante el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.6.4.

Artralgia:

Se incluye información sobre los reportes post-comercialización relacionados con dolor articular producido por inhibidores de DPP4

Falla cardíaca:

Aunque no se ha establecido una relación causal, se incluye como precaución el utilizar Kombiglyze XR en pacientes que tengan factores de riesgo conocidos para hospitalización por falla cardíaca.

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

- Inserto Versión: Doc ID-002951166. Versión 1.0. Fecha de preparación de la versión: julio de 2015
- IPP versión: Clave: 1-2015, fecha de preparación de la versión Julio de 2015
- Advertencias y Precauciones

Nuevas Advertencias y precauciones

Pancreatitis:

Adicional al texto ya contenido sobre pancreatitis, se adicionó la frase *“Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.”*, de esta forma el texto sobre pancreatitis de esta sección se ajustó según lo solicitado mediante el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.6.4.

Artralgia:

Se incluye información sobre los reportes post-comercialización relacionados con dolor articular producido por inhibidores de DPP4

Falla cardíaca:

Aunque no se ha establecido una relación causal, se incluye como precaución el utilizar Kombiglyze XR en pacientes que tengan factores de riesgo conocidos para hospitalización por falla cardíaca.

3.4.29. VIAGRA® 50 mg

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

VIAGRA® 100 mg

Expediente : 225487
Radicado : 2015056007 / 2014005295
Fecha C.R. : 20/07/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014005215, en el sentido de informar que mediante radicado 14072724 de 30/07/2014 fue realizada la solicitud de reconsideración al concepto emitido en el acta 03 de 2014, numeral 3.11.3., en cuanto a la obligación de incluir el oficio la indicación de tratamiento crónico de hipertensión arterial (indicación off-label) para el producto de la referencia.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicita que antes de pronunciarse de fondo sobre el trámite de aprobación de IPP basada en CDS versión 12.0 y de la modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones para los productos Viagra ® 50mg y Viagra ® 100mg, espere a que sea resuelta la petición de reconsideración del concepto emitido en acta 3 de 2014, numeral 3.11.3.

Adicionalmente solicita se pronuncie de fondo sobre el trámite de llamado a revisión de oficio de acuerdo al concepto emitido en acta 48 de 2013, numeral 3.6.4 para los productos Viagra ®50mg tableta recubierta y Viagra ®100mg tableta recubierta, hasta tanto se resuelva la petición de reconsideración del concepto emitido en acta 3 de 2014, numeral 3.11.3.

Por otra parte el interesado presenta alcance al radicado 2014005295, en el que aclara que no es necesario realizar los ajustes solicitados mediante acta No.3 de 2014, numeral 3.11.3., para el producto Viagra 50mg tableta recubierta.

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.

3.4.30. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082
Radicado : 2013151254
Fecha : 2013/12/18

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Interesado : Medi-Radiopharma Ltda.

Composición: Cada vial contiene tetra (2-metoxi-isobutil-isonitril)-cu (i)- tetrafluoroborato 0,12 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Útil en la investigación de enfermedades isquémicas del corazón, de infartos del miocardio y en la evaluación de la función global ventricular.

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

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 concepto de las advertencias y precauciones reportadas por FDA para el producto Cardio-spect (Tecnecio 99 sestamibi):

Advertencias y precauciones según FDA para Tecnecio 99 sestamibi:

Los pacientes con enfermedad cardíaca o sospecha deben ser monitoreados continuamente y contar con procedimientos médicos aceptados y seguros. No es frecuente que ocurra muerte entre las 4-24 horas posterior al uso de Tecnecio 99 sestamibi, lo cual se asocia a pruebas de estrés cardiovascular.

La inducción farmacológica de estrés cardiovascular puede estar asociado con serios eventos adversos como infarto del miocardio, arritmia, hipotensión, broncoconstricción y eventos cerebrovasculares.

Tecnecio 99 sestamibi esta raramente asociado con alergia severa aguda y reacciones anafilácticas de angioedema y urticaria generalizada. En algunos pacientes los síntomas alérgicos se desarrollan durante la segunda inyección de cardio spect.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una revisión sobre la información de seguridad para los productos con principio activo Tecnecio 99 sestamibi.

3.4.31. COMPOFEN® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20071032 - 51957
Radicado : 2015074978 - 2015074994
Fecha : 2015/06/19
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta contiene: Hioscina N-Butil Bromuro 20 mg; buprofeno 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: analgésico y antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis, úlcera péptica activa, insuficiencia renal y hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con taquicardia, insuficiencia renal, síndrome de Gilbert, primero y último trimestre de embarazo y lactancia. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias especiales
- Información para prescribir versión 0181-02

Nuevas Contraindicaciones:

- Último trimestre de embarazo
- Hipersensibilidad a los dos principios activos de Compofen® (ibuprofeno y butilbromuro de hioscina) o a cualquiera de los demás componentes del producto

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal (dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados).
- Antecedentes de asma bronquial, pólipos nasales, angioedema, urticaria o broncoespasmo inducido por salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico) y otros antiinflamatorios no esteroideos
- Miastenia gravis
- Megacolon
- Deterioro severo de la función hepática o renal
- Pacientes con pérdida sustancial de líquido (por vómitos, diarrea o falta de ingesta)
- Insuficiencia cardíaca severa
- Adolescentes con un peso corporal inferior a 40 kg y niños menores de 12 años.
- Antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, en relación con un tratamiento anterior con AINEs
- Sangrado cerebrovascular o de otro tipo activo
- Alteraciones de la formación de sangre no dilucidadas
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Los efectos indeseables pueden minimizarse usando la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Trastornos gastrointestinales

Compofen® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, lo que incluye enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, como ser sangrado, ulceración y perforación, con desenlace potencialmente fatal, en cualquier momento, con o sin signos de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves, en los pacientes que reciben tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos. Debe suspenderse la administración de Compofen® ante la aparición de signos de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de eventos gastrointestinales graves y otros factores de riesgo con una asociación comprobada con enfermedad de úlcera péptica, como ser el

alcoholismo, el tabaquismo, etc., pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ulceración péptica y sangrado digestivo.

Debe tenerse precaución en el uso de Compofen® en pacientes de edad avanzada, en pacientes que estén recibiendo tratamiento con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), lo cual incluye a los salicilatos, y en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos o en tratamiento con anticoagulantes, ya que dichos pacientes pueden experimentar eventos gastrointestinales de mayor gravedad.

Debe indicarse al paciente que, en el caso de que un cuadro severo e inexplicable de dolor abdominal persista o empeore, o se presente en asociación con síntomas tales como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, dolor a la palpación abdominal, descenso de la presión arterial, desmayos o sangre en heces, debe efectuar una consulta médica sin demora.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad aguda severas (p. ej. shock anafiláctico) se han observado en casos muy raros. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de los comprimidos de Compofen®, debe suspenderse el tratamiento. Personal especializado debe iniciar las medidas que sean médicamente necesarias en función de los síntomas del paciente.

Se requiere precaución en el caso de pacientes que hayan tenido alguna reacción alérgica a otras sustancias, ya que tienen un riesgo mayor de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad también con el uso de Compofen®. Los pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica, pólipos nasales preexistentes, inflamación crónica de las mucosas o cuadros crónicos de infección u obstrucciones de las vías aéreas tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad al ibuprofeno (intolerancia a analgésicos / asma inducido por analgésicos).

Reacciones cutáneas

Pueden producirse reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis bullosa y exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, las cuales pueden ser fatales. El uso de Compofen® debe suspenderse ante la primera aparición de exantema, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Angioedema / meningitis aséptica / cambios en la hematopoyesis

Puede producirse un cuadro de angioedema, manifestado como hinchazón del rostro, la lengua o la garganta, con constricción de las vías aéreas, y disnea. La presencia de fiebre, dolor de garganta, lesiones superficiales en la boca, signos y síntomas gripales,

fatiga severa, sangrado nasal y equimosis puede indicar cambios en la hematopoyesis. Un cuadro severo de cefalea, náuseas, vómitos, insomnio y rigidez de nuca pueden ser indicadores de una meningitis aséptica.

En el caso de sospecha de angioedema, cambio en la hematopoyesis o meningitis aséptica, debe interrumpirse el tratamiento y el paciente debe recibir asistencia médica de inmediato.

Los pacientes con lupus sistémico eritematoso o trastornos mixtos del tejido conectivo tienen un riesgo mayor de desarrollar meningitis aséptica o hepatitis.

Insuficiencia hepática / insuficiencia renal

Se requiere precaución en los pacientes con disfunción hepática, puesto que los síntomas pueden empeorar durante el tratamiento con Compofen®.

Pueden producirse elevaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasas y de otros marcadores bioquímicos de la función hepática en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función hepática. Generalmente se trata de incrementos relativamente reducidos y transitorios a valores superiores al rango normal. Si estas anomalías son clínicamente significativas, o son persistentes, debe suspenderse la administración de Compofen® y debe controlarse adecuadamente la respuesta a la interrupción del tratamiento.

Existe el riesgo de un deterioro de la función renal en los adolescentes con deshidratación. Puede producirse retención de sodio, potasio y agua en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función renal, debido a un efecto sobre la perfusión renal. Esto puede dar lugar a edema, o puede precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca o hipertensión en las personas susceptibles. Los pacientes con mayor riesgo de padecer una franca descompensación renal son las personas de edad avanzada, los pacientes deshidratados o hipovolémicos, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, los que toman diuréticos, y los pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor recientemente. Tras la interrupción del tratamiento en general se produce un rápido retorno al estado de función renal previo al tratamiento. El ibuprofeno también puede interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos, y puede reducir el efecto de los antihipertensivos.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede

conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible. Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular únicamente pueden ser tratados con COMPOFEN® tras un cuidadoso análisis de su caso particular. Similares consideraciones caben antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Los datos obtenidos a partir de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en una dosis elevada (2400 mg diarios) y en un régimen de tratamiento prolongado, puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Por lo tanto, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser controlados cuidadosamente. En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (< 1200 mg diarios) esté asociada con un riesgo incrementado de infarto de miocardio.

Uso excesivo de medicamentos

El uso indiscriminado de los analgésicos, especialmente en dosis altas, puede inducir cefaleas. Ante la sospecha o la confirmación de que éste es el caso, debe suspenderse el tratamiento y efectuarse una consulta con un profesional médico. Debe sospecharse el posible diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en los pacientes que

tienen cefalea con frecuencia o a diario a pesar del (o bien, debido al) uso periódico de medicamentos para el dolor de cabeza.

Fertilidad

El ibuprofeno, al igual que cualquier fármaco que tenga como efecto conocido la inhibición de la síntesis de prostaglandinas/ciclooxygenasas, puede afectar negativamente la fertilidad y su uso no está recomendado en las mujeres que estén tratando de concebir.

Porfiria

El ibuprofeno debe administrarse con precaución en los pacientes con trastornos del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

Trastornos de la visión

Se han informado casos de visión borrosa y/o visión disminuida, escotoma y/o cambios en la visión cromática tras el uso de ibuprofeno. En el caso de que el paciente desarrolle tales eventos durante el tratamiento con COMPOFEN®, debe suspenderse la administración del fármaco y debe realizarse un examen oftalmológico que incluya pruebas de campos visuales centrales y visión cromática.

Síntomas anticolinérgicos

En vista del potencial riesgo de complicaciones relacionadas con efectos anticolinérgicos, este medicamento debe ser administrado con precaución en los pacientes con propensión al glaucoma y también en los pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o de las vías urinarias bajas y en los pacientes con tendencia a la taquiarritmia.

Generales: El ibuprofeno puede enmascarar los signos de una infección (fiebre, dolor, inflamación).

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

- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias especiales**
- **Información para prescribir versión 0181-02**

Nuevas Contraindicaciones:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

- Último trimestre de embarazo
- Hipersensibilidad a los dos principios activos de Compofen® (ibuprofeno y butilbromuro de hioscina) o a cualquiera de los demás componentes del producto
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal (dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados).
- Antecedentes de asma bronquial, pólipos nasales, angioedema, urticaria o broncoespasmo inducido por salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico) y otros antiinflamatorios no esteroideos
- Miastenia gravis
- Megacolon
- Deterioro severo de la función hepática o renal
- Pacientes con pérdida sustancial de líquido (por vómitos, diarrea o falta de ingesta)
- Insuficiencia cardíaca severa
- Adolescentes con un peso corporal inferior a 40 kg y niños menores de 12 años.
- Antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, en relación con un tratamiento anterior con AINEs
- Sangrado cerebrovascular o de otro tipo activo
- Alteraciones de la formación de sangre no dilucidadas
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Nuevas advertencias y precauciones especiales

Los efectos indeseables pueden minimizarse usando la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Trastornos gastrointestinales

Compofen® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, lo que incluye enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, como ser sangrado, ulceración y perforación, con desenlace potencialmente fatal, en cualquier momento, con o sin signos de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves, en los pacientes que reciben tratamiento crónico

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

con antiinflamatorios no esteroideos. Debe suspenderse la administración de Compofen® ante la aparición de signos de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de eventos gastrointestinales graves y otros factores de riesgo con una asociación comprobada con enfermedad de úlcera péptica, como ser el alcoholismo, el tabaquismo, etc., pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ulceración péptica y sangrado digestivo.

Debe tenerse precaución en el uso de Compofen® en pacientes de edad avanzada, en pacientes que estén recibiendo tratamiento con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), lo cual incluye a los salicilatos, y en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos o en tratamiento con anticoagulantes, ya que dichos pacientes pueden experimentar eventos gastrointestinales de mayor gravedad.

Debe indicarse al paciente que, en el caso de que un cuadro severo e inexplicable de dolor abdominal persista o empeore, o se presente en asociación con síntomas tales como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, dolor a la palpación abdominal, descenso de la presión arterial, desmayos o sangre en heces, debe efectuar una consulta médica sin demora.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad aguda severas (p. ej. shock anafiláctico) se han observado en casos muy raros. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de los comprimidos de Compofen®, debe suspenderse el tratamiento. Personal especializado debe iniciar las medidas que sean médicamente necesarias en función de los síntomas del paciente.

Se requiere precaución en el caso de pacientes que hayan tenido alguna reacción alérgica a otras sustancias, ya que tienen un riesgo mayor de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad también con el uso de Compofen®. Los pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica, pólipos nasales preexistentes, inflamación crónica de las mucosas o cuadros crónicos de infección u obstrucciones de las vías aéreas tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad al ibuprofeno (intolerancia a analgésicos / asma inducido por analgésicos).

Reacciones cutáneas

Pueden producirse reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis bullosa y exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, las cuales pueden ser fatales. El uso de Compofen® debe suspenderse ante la

primera aparición de exantema, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Angioedema / meningitis aséptica / cambios en la hematopoyesis

Puede producirse un cuadro de angioedema, manifestado como hinchazón del rostro, la lengua o la garganta, con constricción de las vías aéreas, y disnea. La presencia de fiebre, dolor de garganta, lesiones superficiales en la boca, signos y síntomas gripales, fatiga severa, sangrado nasal y equimosis puede indicar cambios en la hematopoyesis. Un cuadro severo de cefalea, náuseas, vómitos, insomnio y rigidez de nuca pueden ser indicadores de una meningitis aséptica.

En el caso de sospecha de angioedema, cambio en la hematopoyesis o meningitis aséptica, debe interrumpirse el tratamiento y el paciente debe recibir asistencia médica de inmediato.

Los pacientes con lupus sistémico eritematoso o trastornos mixtos del tejido conectivo tienen un riesgo mayor de desarrollar meningitis aséptica o hepatitis.

Insuficiencia hepática / insuficiencia renal

Se requiere precaución en los pacientes con disfunción hepática, puesto que los síntomas pueden empeorar durante el tratamiento con Compofen®.

Pueden producirse elevaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasas y de otros marcadores bioquímicos de la función hepática en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función hepática. Generalmente se trata de incrementos relativamente reducidos y transitorios a valores superiores al rango normal. Si estas anomalías son clínicamente significativas, o son persistentes, debe suspenderse la administración de Compofen® y debe controlarse adecuadamente la respuesta a la interrupción del tratamiento.

Existe el riesgo de un deterioro de la función renal en los adolescentes con deshidratación. Puede producirse retención de sodio, potasio y agua en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función renal, debido a un efecto sobre la perfusión renal. Esto puede dar lugar a edema, o puede precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca o hipertensión en las personas susceptibles. Los pacientes con mayor riesgo de padecer una franca descompensación renal son las personas de edad avanzada, los pacientes deshidratados o hipovolémicos, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, los que toman diuréticos, y los pacientes que han sido

sometidos a una cirugía mayor recientemente. Tras la interrupción del tratamiento en general se produce un rápido retorno al estado de función renal previo al tratamiento. El ibuprofeno también puede interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos, y puede reducir el efecto de los antihipertensivos.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible. Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular únicamente pueden ser tratados con COMPOFEN® tras un cuidadoso análisis de su caso particular. Similares consideraciones caben antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Los datos obtenidos a partir de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en una dosis elevada (2400 mg diarios) y en

un régimen de tratamiento prolongado, puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Por lo tanto, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser controlados cuidadosamente. En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (< 1200 mg diarios) esté asociada con un riesgo incrementado de infarto de miocardio.

Uso excesivo de medicamentos

El uso indiscriminado de los analgésicos, especialmente en dosis altas, puede inducir cefaleas. Ante la sospecha o la confirmación de que éste es el caso, debe suspenderse el tratamiento y efectuarse una consulta con un profesional médico. Debe sospecharse el posible diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en los pacientes que tienen cefalea con frecuencia o a diario a pesar del (o bien, debido al) uso periódico de medicamentos para el dolor de cabeza.

Fertilidad

El ibuprofeno, al igual que cualquier fármaco que tenga como efecto conocido la inhibición de la síntesis de prostaglandinas/ciclooxigenasas, puede afectar negativamente la fertilidad y su uso no está recomendado en las mujeres que estén tratando de concebir.

Porfiria

El ibuprofeno debe administrarse con precaución en los pacientes con trastornos del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

Trastornos de la visión

Se han informado casos de visión borrosa y/o visión disminuida, escotoma y/o cambios en la visión cromática tras el uso de ibuprofeno. En el caso de que el paciente desarrolle tales eventos durante el tratamiento con COMPOFEN®, debe suspenderse la administración del fármaco y debe realizarse un examen oftalmológico que incluya pruebas de campos visuales centrales y visión cromática.

Síntomas anticolinérgicos

En vista del potencial riesgo de complicaciones relacionadas con efectos anticolinérgicos, este medicamento debe ser administrado con precaución en los pacientes con propensión al glaucoma y también en los pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o de las vías urinarias bajas y en los pacientes con tendencia a la taquiarritmia.

Generales: El ibuprofeno puede enmascarar los signos de una infección (fiebre, dolor, inflamación).

3.4.32. BUSCAPINA FEM

Expediente : 19963423
Radicado : 2015074974
Fecha : 2015/06/19
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Cada tableta contiene: Hioscina N-Butil Bromuro 20 mg ; buprofeno 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: analgésico y antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis, úlcera péptica activa, insuficiencia renal y hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con taquicardia, insuficiencia renal, síndrome de Gilbert, primero y último trimestre de embarazo y lactancia. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Información para prescribir e inserto versión 0181-02

Nuevas Contraindicaciones

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Último Trimestre De Embarazo
- Hipersensibilidad a los dos principios activos de buscapina® fem (ibuprofeno y butilbromuro de hioscina) o a cualquiera de los demás componentes del producto
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal (dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados).
- Antecedentes de asma bronquial, pólipos nasales, angioedema, urticaria o broncoespasmo inducido por salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico) y otros antiinflamatorios no esteroideos
- Miastenia gravis
- Megacolon
- Deterioro severo de la función hepática o renal
- Pacientes con pérdida sustancial de líquido (por vómitos, diarrea o falta de ingesta)
- Insuficiencia cardíaca severa
- Adolescentes con un peso corporal inferior a 40 kg y niños menores de 12 años.
- Antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, en relación con un tratamiento anterior con AINEs
- Sangrado cerebrovascular o de otro tipo activo
- Alteraciones de la formación de sangre no dilucidadas

Nuevas Advertencias y precauciones especiales

Los efectos indeseables pueden minimizarse usando la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Trastornos gastrointestinales

Buscapina® FEM debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, lo que incluye enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, como ser sangrado, ulceración y perforación, con desenlace potencialmente fatal, en cualquier momento, con o sin signos de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves, en los pacientes que reciben tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos. Debe suspenderse la administración de Buscapina® FEM ante la aparición de signos de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de eventos gastrointestinales graves y otros factores de riesgo con una asociación comprobada con enfermedad de úlcera péptica, como ser el alcoholismo, el tabaquismo, etc., pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ulceración péptica y sangrado digestivo.

Debe tenerse precaución en el uso de Buscapina® FEM en pacientes de edad avanzada, en pacientes que estén recibiendo tratamiento con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), lo cual incluye a los salicilatos, y en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos o en tratamiento con anticoagulantes, ya que dichos pacientes pueden experimentar eventos gastrointestinales de mayor gravedad.

Debe indicarse al paciente que, en el caso de que un cuadro severo e inexplicable de dolor abdominal persista o empeore, o se presente en asociación con síntomas tales como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, dolor a la palpación abdominal, descenso de la presión arterial, desmayos o sangre en heces, debe efectuar una consulta médica sin demora.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad aguda severas (p. ej. shock anafiláctico) se han observado en casos muy raros. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de los comprimidos de Buscapina® FEM, debe suspenderse el tratamiento. Personal especializado debe iniciar las medidas que sean médicamente necesarias en función de los síntomas del paciente.

Se requiere precaución en el caso de pacientes que hayan tenido alguna reacción alérgica a otras sustancias, ya que tienen un riesgo mayor de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad también con el uso de Buscapina® FEM. Los pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica, pólipos nasales preexistentes, inflamación crónica de las mucosas o cuadros crónicos de infección u obstrucciones de las vías aéreas tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad al ibuprofeno (intolerancia a analgésicos / asma inducido por analgésicos).

Reacciones cutáneas

Pueden producirse reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis bullosa y exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, las cuales pueden ser fatales. El uso de Buscapina® FEM debe suspenderse ante la primera aparición de exantema, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Angioedema / meningitis aséptica / cambios en la hematopoyesis

Puede producirse un cuadro de angioedema, manifestado como hinchazón del rostro, la lengua o la garganta, con constricción de las vías aéreas, y disnea. La presencia de fiebre, dolor de garganta, lesiones superficiales en la boca, signos y síntomas gripales, fatiga severa, sangrado nasal y equimosis puede indicar cambios en la hematopoyesis. Un cuadro severo de cefalea, náuseas, vómitos, insomnio y rigidez de nuca pueden ser indicadores de una meningitis aséptica.

En el caso de sospecha de angioedema, cambio en la hematopoyesis o meningitis aséptica, debe interrumpirse el tratamiento y el paciente debe recibir asistencia médica de inmediato.

Los pacientes con lupus sistémico eritematoso o trastornos mixtos del tejido conectivo tienen un riesgo mayor de desarrollar meningitis aséptica o hepatitis.

Insuficiencia hepática / insuficiencia renal

Se requiere precaución en los pacientes con disfunción hepática, puesto que los síntomas pueden empeorar durante el tratamiento con Buscapina® FEM.

Pueden producirse elevaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasas y de otros marcadores bioquímicos de la función hepática en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función hepática. Generalmente se trata de incrementos relativamente reducidos y transitorios a valores superiores al rango normal. Si estas anomalías son clínicamente significativas, o son persistentes, debe suspenderse la administración de Buscapina® FEM y debe controlarse adecuadamente la respuesta a la interrupción del tratamiento.

Existe el riesgo de un deterioro de la función renal en los adolescentes con deshidratación. Puede producirse retención de sodio, potasio y agua en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función renal, debido a un efecto sobre la perfusión renal. Esto puede dar lugar a edema, o puede precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca o hipertensión en las personas susceptibles. Los pacientes con mayor riesgo de padecer una franca descompensación renal son las personas de edad avanzada, los pacientes deshidratados o hipovolémicos, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, los que toman diuréticos, y los pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor recientemente. Tras la interrupción del tratamiento en general se produce un rápido retorno al estado de función renal previo al tratamiento. El ibuprofeno también puede interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos, y puede reducir el efecto de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la

coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversibles. Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible. Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos,

hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular únicamente pueden ser tratados con BUSCAPINA® FEM tras un cuidadoso análisis de su caso particular. Similares consideraciones caben antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Los datos obtenidos a partir de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en una dosis elevada (2400 mg diarios) y en un régimen de tratamiento prolongado, puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Por lo tanto, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser controlados cuidadosamente. En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (< 1200 mg diarios) esté asociada con un riesgo incrementado de infarto de miocardio.

Uso excesivo de medicamentos

El uso indiscriminado de los analgésicos, especialmente en dosis altas, puede inducir cefaleas. Ante la sospecha o la confirmación de que éste es el caso, debe suspenderse el tratamiento y efectuarse una consulta con un profesional médico. Debe sospecharse el posible diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en los pacientes que tienen cefalea con frecuencia o a diario a pesar del (o bien, debido al) uso periódico de medicamentos para el dolor de cabeza.

Fertilidad

El ibuprofeno, al igual que cualquier fármaco que tenga como efecto conocido la inhibición de la síntesis de prostaglandinas/ciclooxygenasas, puede afectar negativamente la fertilidad y su uso no está recomendado en las mujeres que estén tratando de concebir.

Porfiria

El ibuprofeno debe administrarse con precaución en los pacientes con trastornos del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

Trastornos de la visión

Se han informado casos de visión borrosa y/o visión disminuida, escotoma y/o cambios en la visión cromática tras el uso de ibuprofeno. En el caso de que el paciente desarrolle tales eventos durante el tratamiento con BUSCAPINA® FEM, debe suspenderse la administración del fármaco y debe realizarse un examen oftalmológico que incluya pruebas de campos visuales centrales y visión cromática.

Síntomas anticolinérgicos

En vista del potencial riesgo de complicaciones relacionadas con efectos anticolinérgicos, este medicamento debe ser administrado con precaución en los pacientes con propensión al glaucoma y también en los pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o de las vías urinarias bajas y en los pacientes con tendencia a la taquiarritmia.

Generales: El ibuprofeno puede enmascarar los signos de una infección (fiebre, dolor, inflamación).

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

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Información para prescribir e inserto versión 0181-02**

Nuevas Contraindicaciones

- **Último Trimestre De Embarazo**
- **Hipersensibilidad a los dos principios activos de buscapina® fem (ibuprofeno y butilbromuro de hioscina) o a cualquiera de los demás componentes del producto**
- **Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).**
- **Úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal (dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados).**
- **Antecedentes de asma bronquial, pólipos nasales, angioedema, urticaria o broncoespasmo inducido por salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico) y otros antiinflamatorios no esteroideos**
- **Miastenia gravis**

- Megacolon
- Deterioro severo de la función hepática o renal
- Pacientes con pérdida sustancial de líquido (por vómitos, diarrea o falta de ingesta)
- Insuficiencia cardíaca severa
- Adolescentes con un peso corporal inferior a 40 kg y niños menores de 12 años.
- Antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, en relación con un tratamiento anterior con AINEs
- Sangrado cerebrovascular o de otro tipo activo
- Alteraciones de la formación de sangre no dilucidadas
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Nuevas Advertencias y precauciones especiales

Los efectos indeseables pueden minimizarse usando la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Trastornos gastrointestinales

Buscapina® FEM debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, lo que incluye enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, como ser sangrado, ulceración y perforación, con desenlace potencialmente fatal, en cualquier momento, con o sin signos de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves, en los pacientes que reciben tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos. Debe suspenderse la administración de Buscapina® FEM ante la aparición de signos de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de eventos gastrointestinales graves y otros factores de riesgo con una asociación comprobada con enfermedad de úlcera péptica, como ser el alcoholismo, el tabaquismo, etc., pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ulceración péptica y sangrado digestivo.

Debe tenerse precaución en el uso de Buscapina® FEM en pacientes de edad avanzada, en pacientes que estén recibiendo tratamiento con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), lo cual incluye a los salicilatos, y en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos o en tratamiento con

anticoagulantes, ya que dichos pacientes pueden experimentar eventos gastrointestinales de mayor gravedad.

Debe indicarse al paciente que, en el caso de que un cuadro severo e inexplicable de dolor abdominal persista o empeore, o se presente en asociación con síntomas tales como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, dolor a la palpación abdominal, descenso de la presión arterial, desmayos o sangre en heces, debe efectuar una consulta médica sin demora.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad aguda severas (p. ej. shock anafiláctico) se han observado en casos muy raros. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de los comprimidos de Buscapina® FEM, debe suspenderse el tratamiento. Personal especializado debe iniciar las medidas que sean médicamente necesarias en función de los síntomas del paciente.

Se requiere precaución en el caso de pacientes que hayan tenido alguna reacción alérgica a otras sustancias, ya que tienen un riesgo mayor de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad también con el uso de Buscapina® FEM. Los pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica, pólipos nasales preexistentes, inflamación crónica de las mucosas o cuadros crónicos de infección u obstrucciones de las vías aéreas tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad al ibuprofeno (intolerancia a analgésicos / asma inducido por analgésicos).

Reacciones cutáneas

Pueden producirse reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis bullosa y exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, las cuales pueden ser fatales. El uso de Buscapina® FEM debe suspenderse ante la primera aparición de exantema, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Angioedema / meningitis aséptica / cambios en la hematopoyesis

Puede producirse un cuadro de angioedema, manifestado como hinchazón del rostro, la lengua o la garganta, con constricción de las vías aéreas, y disnea. La presencia de fiebre, dolor de garganta, lesiones superficiales en la boca, signos y síntomas gripales, fatiga severa, sangrado nasal y equimosis puede indicar cambios en la hematopoyesis. Un cuadro severo de cefalea, náuseas, vómitos, insomnio y rigidez de nuca pueden ser indicadores de una meningitis aséptica.

En el caso de sospecha de angioedema, cambio en la hematopoyesis o meningitis aséptica, debe interrumpirse el tratamiento y el paciente debe recibir asistencia médica de inmediato.

Los pacientes con lupus sistémico eritematoso o trastornos mixtos del tejido conectivo tienen un riesgo mayor de desarrollar meningitis aséptica o hepatitis.

Insuficiencia hepática / insuficiencia renal

Se requiere precaución en los pacientes con disfunción hepática, puesto que los síntomas pueden empeorar durante el tratamiento con Buscapina® FEM.

Pueden producirse elevaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasas y de otros marcadores bioquímicos de la función hepática en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función hepática. Generalmente se trata de incrementos relativamente reducidos y transitorios a valores superiores al rango normal. Si estas anomalías son clínicamente significativas, o son persistentes, debe suspenderse la administración de Buscapina® FEM y debe controlarse adecuadamente la respuesta a la interrupción del tratamiento.

Existe el riesgo de un deterioro de la función renal en los adolescentes con deshidratación. Puede producirse retención de sodio, potasio y agua en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función renal, debido a un efecto sobre la perfusión renal. Esto puede dar lugar a edema, o puede precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca o hipertensión en las personas susceptibles. Los pacientes con mayor riesgo de padecer una franca descompensación renal son las personas de edad avanzada, los pacientes deshidratados o hipovolémicos, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, los que toman diuréticos, y los pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor recientemente. Tras la interrupción del tratamiento en general se produce un rápido retorno al estado de función renal previo al tratamiento. El ibuprofeno también puede interferir con los efectos natriuréticos de los diuréticos, y puede reducir el efecto de los antihipertensivos.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible. Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución,

especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible. Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con

AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular únicamente pueden ser tratados con BUSCAPINA® FEM tras un cuidadoso análisis de su caso particular. Similares consideraciones caben antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Los datos obtenidos a partir de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en una dosis elevada (2400 mg diarios) y en un régimen de tratamiento prolongado, puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Por lo tanto, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser controlados cuidadosamente. En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (< 1200 mg diarios) esté asociada con un riesgo incrementado de infarto de miocardio.

Uso excesivo de medicamentos

El uso indiscriminado de los analgésicos, especialmente en dosis altas, puede inducir cefaleas. Ante la sospecha o la confirmación de que éste es el caso, debe suspenderse el tratamiento y efectuarse una consulta con un profesional médico. Debe sospecharse el posible diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en los pacientes que tienen cefalea con frecuencia o a diario a pesar del (o bien, debido al) uso periódico de medicamentos para el dolor de cabeza.

Fertilidad

El ibuprofeno, al igual que cualquier fármaco que tenga como efecto conocido la inhibición de la síntesis de prostaglandinas/ciclooxygenasas, puede afectar negativamente la fertilidad y su uso no está recomendado en las mujeres que estén tratando de concebir.

Porfiria

El ibuprofeno debe administrarse con precaución en los pacientes con trastornos del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

Trastornos de la visión

Se han informado casos de visión borrosa y/o visión disminuida, escotoma y/o cambios en la visión cromática tras el uso de ibuprofeno. En el caso de que el

paciente desarrolle tales eventos durante el tratamiento con BUSCAPINA® FEM, debe suspenderse la administración del fármaco y debe realizarse un examen oftalmológico que incluya pruebas de campos visuales centrales y visión cromática.

Síntomas anticolinérgicos

En vista del potencial riesgo de complicaciones relacionadas con efectos anticolinérgicos, este medicamento debe ser administrado con precaución en los pacientes con propensión al glaucoma y también en los pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o de las vías urinarias bajas y en los pacientes con tendencia a la taquiarritmia.

Generales: El ibuprofeno puede enmascarar los signos de una infección (fiebre, dolor, inflamación).

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1 RHINOFRENOL 0,05% ADULTOS

Expediente : 29916
 Radicado : 2015079636
 Fecha : 2015/06/24
 Interesado : Merck S.A. Colombia

Composición: Cada mL de solución contiene Oximetazolina Clorhidrato 0,5mg

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones: Vasoconstrictor nasal.

Contraindicaciones: glaucoma, hipertensión, hipertiroidismo, no debe administrarse a niños menores de 6 años de edad.

Condición de Venta: Con formula facultativa

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:

Cambio de condición de venta a Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta para el producto de la referencia, así:

De: Con fórmula facultativa

A: Sin fórmula facultativa

Adicionalmente, la Sala aclara que la dosificación para el producto de la referencia es:

Dosificación: 1 a 2 gotas 2 veces al día de 2 a 5 días. No sobrepasar 5 días

3.5.2 CLARITYNE®

Expediente : 28783

Radicado : 2015092060

Fecha : 2015/07/17

Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada tableta contiene loratadina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antihistamínico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, niños menores de dos (2) años de edad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

- Cambio de Condición de venta
- Claims del material de empaque

Cambio de condición de venta: de venta con fórmula médica a venta sin fórmula médica. Concepto Acta de Comisión Revisora No. 003 /2015 del 23, 24, 25 y 26 de febrero /2015 Punto 3.11.9 y Listado Medicamentos de Venta Libre de Mayo de 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio de condición de venta para el producto de la referencia, así:

De: Con fórmula facultativa

A: Sin fórmula facultativa

Adicionalmente, la Sala aclara que la dosificación para el producto de la referencia es:

Dosificación: 1 tableta al día

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto y la Información para prescribir versión 01 de 2015, para el producto de la referencia

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. SEROTRAMIN®

Expediente : 20088190
Radicado : 2015005662/2015083475
Fecha : 2015/07/02
Interesado : Produmedix Internacional SAS
Fabricante : Claripack SA

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2015019524, generada por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.4.1., en el sentido de que se aclaren técnicamente algunos apartes del concepto :

1. Si los estudios no son concluyentes, Como se puede establecer que la relación riesgo/beneficio es desfavorable?

En el concepto no se niega el efecto reductor del apetito y por tanto la pérdida de peso que se da en fecho con el producto

2. Si de acuerdo a la posología del producto se evidencia su uso por 56 semanas porque se hace alusión a sus efectos a largo plazo cardiovasculares, psiquiátricos, sobre las funciones cognitivas y sobre los parámetros cardiometabólicos?

Refiérase a la información anexada en la documentación para evaluación farmacológica sobre posología.

- Que se considera concluyente sobre estudios con que casuística, basados en la incidencia y prevalencia de la obesidad en Colombia, como sería la casuística de un estudio que pudiese ajustarse a lo que sucede en Colombia, teniendo en cuenta que tanto el Dietilpropion hidrocloreto como la Fentermina, son productos con más de 50 años en el mercado, indicados para la obesidad, como se explicaría el efecto tamaño de la muestra.
3. La fentermina se encuentra en las normas farmacológicas como un principio activo ventajosamente sustituido “22.2.0.0.N10 No se aceptan los siguientes principios activos de utilidad terapéutica no comprobada, de poca eficacia terapéutica, tóxicos y/o ventajosamente sustituidos” en la norma farmacológica Colombiana. Al evaluar lo referido por la Sala, se entiende que el producto ha sido sustituido por otro que pudiese tener mejor efecto terapéutico, no porque el producto no tenga utilidad terapéutica comprobada, sea de poca eficacia terapéutica o tóxico.

La solicitud presentada se refiere a una asociación que ha demostrado su utilidad y que ha sido aprobada por la principal agencia de referencia (FDA 17/06/2012- agencia regulatoria citada como referencia en el Decreto 677 de 1995) y se comercializa en países en los que la obesidad es un problema de salud pública y no hay alarmas activas sobre el uso de esta asociación. Por lo que se entendería que el principio activo excluido en este momento podría ser nuevamente incluido en las normas farmacológicas, para hacer viable la utilización de dicha combinación terapéutica.

4. Al conceptuar la Sala que los estudios no son concluyentes, siendo esta una nueva asociación para el mercado Colombiano, cuál sería la casuística aceptable para la Comisión Revisora, tomando en cuenta la estadística de incidencia y prevalencia de obesidad en el país
5. Cual sería el seguimiento en tiempo recomendado o aceptable para la Sala en un estudio clínico con este producto?

A este respecto, la fentermina de manera individual lleva 54 años en el mercado, se encuentra como opción terapéutica en países donde la obesidad es un problema de

Salud Pública, p.e. Estados Unidos y México, entre otros. La unión fentermina/topiramato fue aprobada por la FDA el 17 de julio de 2012, sobre este producto no existen reportes o denuncias de alarma. La unión fentermina/topiramato, aplazo su ingreso a la Unión Europea, no por un rechazo definitivo, sino por una posición divergente de sus miembros, ya que se manifiesta que las complicaciones que pudieran derivarse del consumo del producto, están íntimamente relacionadas con la justa dosificación y el seguimiento del paciente por parte de su médico (información soportada en el dossier de evaluación F- 153).

Del análisis del concepto emitido, podemos entonces concluir que estudios con una casuística adecuada y con un tiempo de seguimiento considerado suficiente para la Comisión Revisora, y evaluando las incertidumbres de eventos adversos que de por sí se relacionan con un mal uso del producto (lo cual ocurre con cualquier medicamento), serían suficientes para modificar el concepto? Toda vez que lo argumentado por la Comisión es que los estudios no son concluyentes.

Por lo anterior se solicita aclarar y responder:

- Cuál es el tamaño de casuística aceptable para la Sala?
- Cuanto es el tiempo de seguimiento de un estudio aceptable para la Sala?
- A quien o a que se adjudica la relación riesgo/beneficio desfavorable en este caso, si los datos no son concluyentes

En conclusión:

La información presentada para la Evaluación Farmacológica de producto requiere según concepto de Sala estudios concluyentes, por tanto:

- Definición de cuál es el tamaño de la muestra que considera estadísticamente significativa y que se ciña a los para metros internacionalmente reconocido. En relación a la incidencia y prevalencia de la obesidad en Colombia.
- La utilidad y conveniencia de este tipo de productos deberá entonces evaluarse en referencia a los países en los que la obesidad es un problema de salud pública, es esta la consideración correcta?
- La no aparición o reporte de efectos adversos con el producto está relacionada con la adecuada prescripción, seguimiento, y control médico, y el control del ente regulatorio de los sitios de venta.
- Premisas sobre relación riesgo/beneficio surgirán de estudios cuya información sea concluyente
- El ser ventajosamente sustituido no significa que el producto no fuese útil, o que no pueda volverse a incluir en la Norma Farmacológica de Colombia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que el término concluyente se refiere a lo que lleva a resultados sin lugar a dudas de la relación favorable del balance beneficio/riesgo de un medicamento lo cual no es el caso de la presente solicitud, teniendo en cuenta que con la información presentada en cuanto a eficacia (que a sido marginal) y seguridad (en cuanto a múltiples efectos adversos cardiovasculares, de sistema nervioso central, etc) y el largo tiempo que se conocen los anfetaminoides, anfetaminas y simpaticomiméticos como anorexiantes o medicamentos para la obesidad, no permiten establecer una relación riesgo/beneficio favorable lo que lleva a considerarse como ventajosamente sustituidos.

3.8.2. TONADRON®

Expediente : 20088243
Radicado : 2015006298/2015083477
Fecha : 2015/07/02
Interesado : Produmedix Internacional SAS
Fabricante : Claripack SA

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución 2015019362 generad por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.2., en el sentido que se aclare técnicamente algunos apartes del concepto para poder ajustarse a lo solicitado:

1. La comisión revisora utiliza un concepto emitido en 2011, que de manera general se aplico para productos anorexiantes de tipo anfetamínico o anfetaminoide en ese momento. Revela la Comisión que no encuentra elementos que le permitan modificar el concepto a 2015. Se solicita se aclare en razón a que el producto de 2011 (Neobes 75 mg-Liberación prolongada) es diferente al producto de 2015 (Tonadron 25 mg-liberación inmediata) y que el soporte científico-técnico y bibliográfico por demás es diferente, cuál fue la matriz de evaluación de la información de los estudios clínicos?
2. Cuales son los elementos que permiten modificar el concepto en 2011?. De lo comunicado entendemos que serían la casuística, un estudios con comparador activo, el tiempo de seguimiento?
3. Qué consideraría la Sala como una casuística aceptable para este producto?, tomando como referencia la estadística de incidencia y prevalencia de obesidad

para Colombia, Reconociendo que para 2015 la obesidad ya es un problema de salud pública en el país

4. Cuál sería el seguimiento en tiempo recomendado o aceptable para la Sala?, teniendo en cuenta que el producto Tonadron® 25 mg-liberación inmediata (diethylpropion hydrochloride) se absorbe rápidamente después de la ingestión oral, y que esta absorción es completa de 4 a 6 horas, y que los niveles plasmáticos de vida media ocurren dentro de 1 a 3 horas, variando con el grado de actividad física y la cantidad de alimentos en el estomago. Que el 30-40% se excreta inalterado en la orina en 24 horas dependiendo de la acidez de la orina y que el restante 60-70% del producto se ha excretado en las 48 horas siguientes, por lo que en un paciente en tratamiento una semana después de terminar el mismo, no pueden hallarse remanentes del mismo.

5. Cuál es la incertidumbre sobre sus potenciales y serios efectos adversos?

A este respecto, si un producto lleva más de 55 años en el mercado, que se encuentra como opción terapéutica en países donde la obesidad es un problema de salud pública. p.e. Estados Unidos, Alemania, Inglaterra, y México, cuyas casuísticas por mucho son más elevadas que las de Colombia, y cuyas agencias regulatorias no reportan denuncias de alarma para tal producto, cuales son las incertidumbres que aún no se han resultado o definido?. La aparición de potenciales y serios efectos adversos están relacionados con el uso adecuado del producto, durante el tiempo prescrito y bajo seguimiento médico?.

Del análisis del concepto emitido, podemos entonces concluir que estudios con una casuística adecuada, con un comparador activo y con un tiempo de seguimiento considerado suficiente para la Comisión Revisora, y evaluando las incertidumbres sobre potenciales y serios eventos adversos que de por si se relacionan con un mal uso de producto (lo cual ocurre con cualquier medicamento), serían suficientes para modificar el concepto?

Por todo lo expuesto se solicita aclarar y responder:

- a. Cual es el tamaño de una casuística aceptable con comparador activo
- b. Cuanto es el tiempo de seguimiento
- c. A quien o que se adjudica el grado de incertidumbre sobre potenciales y serios efectos adversos, en un medicamento de prescripción controlada y de seguimiento médico.

En conclusión:

La información presentada para la Evaluación Farmacológica de producto requiere según concepto de Sala una mayor casuística, por tanto:

-Definición de cuál es el tamaño de la muestra que considera estadísticamente significativa y que se ciña a los parámetros internacionalmente reconocido. En relación a la incidencia y prevalencia de la obesidad en Colombia.

-La utilidad y conveniencia de este tipo de productos deberá entonces evaluarse en referencia a los países en los que la obesidad es un problema de salud pública, es esta la consideración correcta?. El producto está entre otros en USA, Alemania, Inglaterra, México y Argentina, ambos países con agencias regulatorias regionales nivel IV (ARR IV)

-La no aparición o reporte de efectos adversos con el producto está relacionada con la adecuada prescripción, seguimiento, y control médico, y el control del ente regulatorio de los sitios de venta. Premisas sobre relación riesgo/beneficio desfavorable surgieron del no seguimiento médico y abuso del producto. De allí la función de los entes reguladores

-El ser ventajosamente sustituido no significa que el producto no fuese útil, o que no pueda volverse a incluir en la Norma Farmacológica de Colombia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que el término concluyente se refiere a lo que lleva a resultados sin lugar a dudas de la relación favorable del balance beneficio/riesgo de un medicamento lo cual no es el caso de la presente solicitud, teniendo en cuenta que con la información presentada en cuanto a eficacia (que a sido marginal) y seguridad (en cuanto a múltiples efectos adversos cardiovasculares, de sistema nervioso central, etc) y el largo tiempo que se conocen los anfetaminoides, anfetaminas y simpaticomiméticos como anorexiantes o medicamentos para la obesidad, no permiten establecer una relación riesgo/beneficio favorable lo que lleva a considerarse como ventajosamente sustituidos.

3.8.3. INSULINA GLARGINA

Expediente : 20070221
Radicado : 2013139658/2015044707/2014109336/2014056451
Fecha : 2015/04/14
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A
Fabricante : Gan & Lee Pharmaceuticals

Composición: Cada mL de solución Inyectable contiene 100.00 U.I. Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Diabetes Mellitus en la cual se requiere tratamiento con Insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia.

Pacientes sensibles a insulina glargina o a otros excipientes de la inyección.

Precauciones: No mezcle la inyección de insulina glargina con otra insulina o diluyente, asegúrese de que ninguna otra sustancia en el interior de la jeringa antes de su uso.

La acción prolongada de la insulina glargina está relacionada con la velocidad de liberación de la insulina después de la inyección subcutánea. Puede ocurrir Hipoglucemia severa en el caso de la inyección intravenosa de dosis subcutánea. No inyectar insulina glargina por vía intravenosa.

La inyección de insulina glargina no se puede administrar para el tratamiento de la diabetes cetoacida. Se recomienda la inyección intravenosa de insulina de acción corta o análogo de insulina de acción rápida.

La dosis de insulina del paciente con insuficiencia renal se puede reducir debido al lento metabolismo de la insulina.

La dosis de insulina de los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser reducida debido a la menor capacidad de gluconeogénesis y lento el metabolismo de la insulina.

Cualquier cambio a otro tipo de insulina debe estar sujeto a los consejos del médico. Si cambia la concentración, marca y tipo (insulina animal, insulina humana, análogo de insulina humana) y/o fabricación de proceso de cambio, la dosis debe ser ajustada.

Enfermedades combinadas, en particular en infecciones, siempre resulta en aumento de la dosis de insulina.

La alimentación o irregular: Gran cantidad de ejercicio pueden provocar hipoglucemia, que puede disminuir la atención y la reacción de los pacientes, lo que puede ser peligroso para los pacientes al hacer actividades importantes (como el funcionamiento de la máquina o de conducción de automóviles), especialmente para los pacientes con incidencia de hipoglucemia asintomática y pacientes con incidencia de hipoglucemias frecuentes. La incidencia de la hipoglucemia generalmente se relaciona con la forma de dosificación y la dosis de insulina, que puede variar con el cambio de plan terapéutico.

La insulina glargina proporciona insulina basal estable, por lo que se puede predecir que la reacción de hipoglucemia es rara; ensayos clínicos han demostrado que, en comparación con NPH, la insulina glargina tiene una menor incidencia de hipoglucemia.

Se debe tener precaución especial y monitorización de la glucosa sanguínea, principalmente en pacientes en los cuales los acontecimientos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro, así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser.

El síntoma de advertencia de hipoglucemia algunos pacientes puede cambiar enmascarando o no el cambio, por lo tanto, se tiene que supervisar estrechamente el nivel de glucosa en la sangre y ajustar la dosis de insulina cuando sea necesario con el fin de reducir el riesgo de aparición de la complicación de la diabetes.

Igual que otro tipo de insulinas, este producto es una hormona peptídica y no se recomienda para los atletas.

Advertencias: Uso en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia: No hay resultados de investigación sistemática para el uso de este producto en mujeres embarazadas. Para pacientes con diabetes que estén en embarazo o planean quedar embarazados se sugieren mantener un buen control del metabolismo en todo el período de embarazo y vigilar de cerca el nivel de glucosa en sangre. La dosis de insulina en el periodo de gestación se puede reducir durante los tres primeros meses y se incrementa durante el segundo y tercer trimestre.

La dosis de insulina después del parto puede reducirse rápidamente, por lo tanto, necesita ser ajustada y durante la dieta de lactancia para reducir el riesgo de hiperglucemia, se debe vigilar simultánea y cuidadosamente el nivel de glucosa en sangre.

Uso en niños: La seguridad y la eficacia de la insulina glargina en pacientes pediátricos diabéticos necesita ser evaluadas debido a la limitada experiencia.

Uso en ancianos: La dosis de insulina puede reducirse en pacientes diabéticos mayores de edad debido a la insuficiencia renal progresiva.

Reacciones adversas: Hipoglucemia: La hipoglucemia ocurre si se selecciona erróneamente la forma de dosificación de insulina, administración alta y/o el control de la dieta no está en armonía con el ejercicio.

Lipodistrofia: Si el sitio de inyección no se utiliza alternativamente, puede producirse atrofia o hiperplasia de lípidos grasa.

Reacciones alérgicas: Reacciones alérgicas locales pueden ocurrir en el sitio de la inyección cuando se emplea terapia de insulina, tales como enrojecimiento, dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación; todas estas reacciones son siempre leves y temporales y desaparecerán en el tratamiento continuo.

Reacciones alérgicas sistémicas puede ocurrir de manera poco común, pero puede poner en peligro la vida del paciente.

Visión: Alteraciones temporales de la visión pueden ocurrir cuando el control de la glucosa en sangre presenta cambios obvios. Cambios patológicos de la retina de diabéticos pueden presentar deterioro temporal debido a la mejora rápida de control de glucosa en la sangre causada por el tratamiento intensivo con insulina.

Cuando se produce hipoglucemia grave, puede pasar amaurosis fugaz con los pacientes que presenten cambios patológicos proliferativos de la retina, especialmente aquellos que no han aceptado el tratamiento de coagulación con láser. Sin embargo, la mejora a largo plazo del control de la glucosa en sangre puede reducir el riesgo del proceso patológico de la retina diabética.

Otras reacciones: El tratamiento con insulina puede inducir la producción de anticuerpos de insulina. Los anticuerpos que tienen reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina aparecen en la misma frecuencia que en el tratamiento de NPH y tratamiento de la insulina glargina. Debido a la existencia de los anticuerpos de insulina antes mencionados en casos raros, se sugiere para ajustar la dosis de insulina con el fin de corregir la tendencia de la hiperglucemia o hipoglucemia.

Es raro la retención de sodio y la formación de edema en el tratamiento con insulina, pero se debe prestar atención cuando el tratamiento con insulina es intensivo.

Dosificación y grupo etario: El producto contiene como activo insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada. Por tal motivo debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 6 años con Diabetes Mellitus Tipo II.

Vía de administración: Subcutanea

Interacciones: Muchos medicamentos afectan el metabolismo de la glucosa, por lo que la dosis de insulina se debe ajustar en consecuencia.

La dosis de insulina se puede aumentar para aquellos pacientes que están tomando agentes que incrementan la glucosa en la sangre como anticonceptivos orales, corticoides y sustitutos de las hormonas tiroideas.

La dosis de insulina en diabéticos puede ser reducido para aquellos que están tomando agentes que disminuyen la glucosa en la sangre, como antidiabéticos orales, salicilatos (aspirina), antibióticos de sulfonamida y algunos antidepresivos. En tal caso, los pacientes deben consultar a su médico sobre los medicamentos que están tomando.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015009890 conforme a lo siguiente:

-Por medio de Auto No. 2014002833 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.3.

-Mediante radicado 2014055155, se presento solicitud de aplazamiento para la contestación del Auto No. 2014002833

-Con radicado 2014056451 se presento alcance al radicado 2014055155 allegando la caracterización fisicoquímica del activo, traducción de la información farmacológica y protocolo del estudio de inmunogenicidad. Igualmente se reitera la solicitud de aplazamiento para completar los estudios de inmunogenicidad.

-Por medio de radicado No. 2014109336, se presento nuevo alcance al radicado 2014055155, mediante el cual se presentan los estudios de inmunogenicidad para demostrar la la eficacia y seguridad del producto de acuerdo a lo solicitado en el auto No. 2014002833, generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.3.

Lo anterior para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

A continuación los trámites que se revisaron desde el 23 de julio hasta el 19 de Agosto del presente año.

3.9.01. El 23 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015092914 del 21 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Vandetanib (Caprelsa).

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular

3.9.02. El 23 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088568 del 10 de Julio de 2015 allegado por Vitalchem laboratorios Colombia S.A. Para el producto Ataluren (Translarna®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere mantener la monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.03. El 23 de julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto

técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015094572 del 23 de julio de 2015 allegado por Audifarma S.A.S. Para el producto Inhibidor C1 esterasa recombinante (Cinryze®).

Concepto. Revisada las recomendaciones Nacionales e Internacionales (World Allergy Organization, Publicaciones de Miembros de la Asociación colombiana de alergología) sobre las pautas de manejo del Angioedema hereditario, no se encuentra referencia al uso simultaneo de ACETATO DE ICATIBANT y del medicamento solicitado, por lo tanto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe allegarse la evidencia científica robusta sobre esta asociación

3.9.04. El 23 de julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 15 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015062980 del 21 de Mayo de 2015 allegado por Audifarma S.A para el producto Cyto Q Ubiquinol Liposomal.

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar los paraclínicos que confirmen el diagnóstico clínico, los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por la paciente con el uso del producto que describen haber utilizado y la evidencia científica que respalda el uso de los medicamentos solicitados, por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso en este caso particular.

3.9.05. El 23 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015091245 del 16 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el

médico tratante donde se describa el estado actual del paciente, el tipo de la reacción alérgica a la L Asparaginasa, y adjunten la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

3.9.06. El 23 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015091248 del 16 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente, el tipo de la reacción alérgica a la L Asparaginasa, y adjunten la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

3.9.07. El 23 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicado de Correspondencia 15073651 el 16 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015070721 del 04 de Junio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Anagrelide 0.5 mg

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad del producto en éste caso particular.

3.9.08. El 23 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015091242 del 16 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S... Para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 Unidades.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el

médico tratante donde se describa el estado actual del paciente y donde figure el registro de la reacción alérgica a la L Asparaginasa. Adicionalmente adjuntar la copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

3.9.09. El 23 de julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015092226 del 17 de Julio de 2015 allegado por Orphan Pharma S.A. Para el producto Trihexidenidilo (Tryhexyphendyl®)

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.10. El 23 de julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015093071 del 21 de julio de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.S. Para el producto Pomalidomida (POMALYST®).

Concepto. Revisada la información la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el médico tratante debe actualizar la información, (ya que la enviada corresponde hace más de dos meses), describir el estado funcional del paciente y adjuntar la copia de la junta de hematología.

3.9.11. El 24 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015094347 del 23 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Regorafenib 40 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el

médico tratante donde se describan los resultados clínicos y/o paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento autorizado.

3.9.12. El 24 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015093742 del 23 de Julio de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S Para el producto Carfilzomib. 60 mg /vial.

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.13. El 25 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015063648 del 21 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Sotatol 160 mg tab.

Concepto. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.14. El 27 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicación por correspondencia 15075977 el 23 de julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015061543 del 23 de Julio de 2015 allegado por Metabólica S.A.S para el producto Creatina Mono hidrato. (Cytotine®)

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la

Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.9.15. El 27 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096296 del 23 de Julio de 2015 allegado por Janssen Cilag S.A. Para el producto Ibrutinib 140 mg (Imbruvica®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.16. El 27 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicación por correspondencia 15072465 el 23 de julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015010534 del 14 de Julio de 2015 allegado por Al Pharma S.A para el producto L Carnitina en solución.

Concepto. Se ratifica la negación. El interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la justificación clínica o paraclínica que soporte el uso de una presentación líquida, frente a las presentaciones comerciales existentes del producto con registro sanitario (en cápsulas), adicional a que según registros clínicos se trata de paciente con baja adherencia a consumo de líquidos. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.17. El 27 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015094350 del 23 de julio de 2015 allegado por Audifarma S.AS. Para el producto

Ledipasvir + Sofosbuvir. 90 mg/400 mg.

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.18. El 29 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096296 del 27 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A para el producto Carfilzomib 60 mg/vial.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los resultados del uso del medicamento autorizado (condiciones clínicas y paraclínicas). Adicionalmente realizar la prescripción de acuerdo a la norma vigente (Decreto 2200/2005).

3.9.19. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 29 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015058876 del 07 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S para el producto Ubiquinol Liposomal, creatina Mono hidrato, D ribosa .

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere precisar el diagnóstico de la deficiencia de la Coenzima e identificar objetivamente los beneficios atribuibles al uso del Ubiquinol como suplencia. (Plantear las metas terapéuticas y los mecanismos objetivos de medición de cumplimiento de estas metas) ya que a la fecha no hay evidencia científica robusta al respecto. Sin embargo teniendo en cuenta que existe sentencia proferida por el juzgado Primero penal del Circuito Especializado de Villavicencio, dentro de la acción de tutela que ordena al INVIMA realizar el trámite necesario para hacer entrega de D Ribosa, Creatina Mono hidrato y Ubiquinol, se dará

cumplimiento a lo ordenado.

3.9.20. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 14 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015067595 del 14 de Julio de 2015 allegado por Audifarma S.A para el producto Cloruro de Potasio.

Concepto. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular para un período de 6 meses, al cabo del cual, se realizará seguimiento de la tolerabilidad y los beneficios objetivos obtenidos por la paciente con el uso del mismo.

3.9.21. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 15 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015086392 del 15 de Julio de 2015 allegado por H.B Human Bioscience para el producto L- Asparaginasa Pegilada. 3750 UI.

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificada la continuidad de tratamiento en este caso en particular. Se precisa que se requiere dar cumplimiento a lo establecido en el programa nacional de Farmacovigilancia. (Resolución 1403/2007)

3.9.22. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 29 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090574 del 15 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Pembrolizumab.

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que no se cumplen los criterios para ser considerado como un medicamento vital no disponible al encontrarse en investigación. La solicitud de aprobación está basada en los resultados estratificados de la cohorte de un estudio fase II de comparación de dosis, en el cual se detectaron reacciones adversas severas inmunomediadas entre otras, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que este estudio no es suficiente para demostrar la seguridad y eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta; por lo tanto, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios fase III comparativos y con un tiempo de seguimiento de mayor duración. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.23. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015098036 del 27 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo tanto, no se encuentra justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.24. El 30 de julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015097507 del 28 de julio de 2015 allegado por Metabólica S.A.S. Para el producto Creatina Mono hidrato (Cytotine)

Concepto. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el diagnóstico confirmado, los resultados del estudio por microarreglos cromosómicos, la evaluación de neuropsicología y el test de marcha de 6 minutos referidos en la historia clínica

allegada del 19/03/2014, el estado actual del paciente y aclarar si el paciente ya se encuentra recibiendo este medicamento, y si este es el caso, describir los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del producto que refieren haber utilizado, o en caso contrario, plantear las metas terapéuticas y los mecanismos objetivos de medición de cumplimiento de estas metas.

3.9.25. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096718 del 28 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Liotironina (Cytomel®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar:

- Cuál es el tratamiento solicitado, pues citan dos medicamentos en la historia clínica
- Adjuntar los reportes del análisis de la secuencia genética de THRB 3 y la Resonancia Magnética de cráneo

3.9.26. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096726 del 27 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Levotiroxina líquida (Tirosint®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

- Especificar la presentación que solicitan (Describen “tabletas líquidas”)
- Ampliar información sobre el uso de las presentaciones existentes en el país (25,50, 100, 125, 200 microgramos en tabletas) o la contraindicación para su uso
- Adjuntar la evidencia científica que respalda que el uso de cápsulas beneficia más al paciente que el uso de las tabletas disponibles en el país.

Adicionalmente la prescripción médica debe ceñirse a la normatividad vigente (Decreto 2200/2005) y el reporte de los eventos relacionados con los

medicamentos debe reportarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia (Resolución 1403/2007)

3.9.27. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 29 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015085495 del 06 de Julio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S para el producto Liotironina 25 mcg.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia que ha utilizado las alternativas terapéuticas disponibles y que con el suministro del medicamento solicitado presenta mejora. En virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.28. El 30 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015097569 del 29 de Julio de 2015 allegado por Aruna Asesores / BR Pharma International para el producto Lomitapide.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.29. El 31 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015097657 del 29 de Julio de 2015 allegado por Aruna Asesores / BR Pharma Asesores. Para el producto Lomitapide 10 mg.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitoreo permanente de función hepática con el uso de este medicamento y realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.30. El 31 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015098027 del 31 de Julio de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S .para el producto Carfilzomib 60 mg/vial.

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.31. El 31 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015098036 del 31 de julio de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo tanto, no se encuentra justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.32. El 31 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015097661 del 31 de Julio de 2015 allegado por Aruna Asesores / BR Pharma Asesores. Para el producto Lomitapide 10 mg.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta clínica con el uso del producto solicitado, pero no hay disminución de los paraclínicos que se tenían como línea base. En virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre: Revisión de criterios del diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar homocigota, precisar las metas terapéuticas y continuar con el monitoreo permanente de función hepática con el uso de este medicamento y realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.33. El 31 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015097655 del 29 de Julio de 2015 allegado por Aruna Asesores / BR Pharma Asesores. Para el producto Lomitapide 10 mg.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitoreo permanente de función hepática con el uso de este medicamento y realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.34. El 31 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015097500 del 29 de Julio de 2015 allegado por Metabólica S.A.S. para el producto Ubiquinol Liposomal, 80 mg /10 ml, creatina Mono hidrato 1,5g/15 ml.

Concepto. En atención a la solicitud de la Dirección de Operaciones Sanitarias se emite el siguiente concepto técnico científico: Una vez revisada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que: 1. Ubiquinol Liposomal:• No existe evidencia robusta sobre el manejo de esta enfermedad con el producto solicitado.• Los soportes que envían no describen los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por la paciente

con el uso del producto que refieren haber utilizado. • No es preciso el diagnóstico de Distrofia miotónica, ya que refieren confirmación molecular pero no se anexa. Se requiere que el interesado soporte científicamente la evidencia robusta del manejo de la Distrofia miotónica, confirmación del diagnóstico y resultados objetivos que permitan atribuir la mejoría al uso del producto solicitado. Sin embargo existe el antecedente de autorización por la Dirección de Operaciones Sanitarias por fallo de tutela del juzgado Cuarto Civil del circuito de Popayán, con radicado 1900131-03-0042014-000050-00 que ordena al INVIMA de manera inmediata a realizar las gestiones y actuaciones administrativas necesarias para la importación y entrega del medicamento Ubiquinol liposomal Coenzima Q (Cyto Q) a la paciente, en las cantidades prescritas por su médica tratante, por lo tanto, se debe obrar en concordancia a lo ordenado por el juzgado. 2. Creatina Mono hidrato: • No es preciso el diagnóstico de Distrofia miotónica, ya que refieren confirmación molecular pero no se anexa. • No existe evidencia robusta sobre el manejo de esta enfermedad con el producto solicitado. Se requiere al interesado allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los exámenes paraclínicos moleculares o genéticos que confirmen el diagnóstico de la paciente y la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento Creatina Mono hidrato en manejo de pacientes con esta patología.

3.9.35. El 31 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096977 del 28 de Julio de 2015 allegado por H.B Human BioScience. S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal 10 mg.

Concepto. Una vez revisada la información allegada con el análisis riesgo beneficio para la paciente que cursa con múltiples comorbilidades y teniendo en cuenta la evidencia científica disponible, se encuentra que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitados en este caso particular y que se requiere monitorización y seguimiento de los resultados reportando en forma inmediata al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.36. El 03 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015099516 del 03 de Agosto de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S. Para el producto Carfilzomib (KYPROLIS®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa los resultados clínicos y paraclínicos del uso del producto autorizado en mayo de 2014 y frente a la presunta no accesibilidad al medicamento por seis meses, allegar copia de las solicitudes que han hecho del producto, ya que no figuran en nuestros registros más de una solicitud a nombre del paciente.

3.9.37. El 03 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015099878 del 03 de Agosto de 2015 allegado por Aruna asesores / Br Pharma international S.A.S. Para el producto Lomitapide (Juxtapid).

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se debe mantener la monitorización de las metas terapéuticas, vigilar función hepática y cardiovascular con el uso de este medicamento y realizar el correspondiente reporte de las sospechas de eventos adversos asociados al uso de medicamentos, al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007) en el sitio web www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.38. El 05 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015099131 del 06 de Agosto de 2015 allegado por Mega LTDA.. Para el producto Edetato de Sodio y calcio 500 mg/mL.

Concepto. El medicamento solicitado se encuentra en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles. EDTA para uso en intoxicación por plomo. El paciente tiene diagnóstico confirmado de intoxicación por plomo, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.39. El 05 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado por Correspondencia 15079662 el 03 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015077119 del 01 de Julio de 2015 allegado por Biopas S.A para el producto Clottafact 1,5g/100 mL.

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento solicitado en este caso en particular

3.9.40. El 05 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015099520 del 04 de Agosto de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S. Para el producto Carfilzomib S.A.S.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.41. El 05 de agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2015099783 del 03 de julio de 2015 allegado por Metabolica S.A.S. Para el producto OAC Med A Formula. Dieta Libre de Aminoácidos

Concepto. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describan los paraclínicos que confirmen el diagnóstico clínico, el estado actual del paciente y los hallazgos objetivos, incluyendo paraclínicos recientes, de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del producto solicitado que fue aprobado por la Dirección de Operaciones Sanitarias del INVIMA el 07/05/2015 con radicado 2015046010 y Autorización No. 2015000649, o la

3.9.42. El 05 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015099519 del 03 de Agosto de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S. Para el producto Carfilzomib Kiprolis.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.43. El 05 de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado por Correspondencia 15079662 el 31 de Julio de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015089802 del 14 de Julio de 2015 allegado por Orphan Drugs S.A para el producto (Rucones) Inhibidor c1 Esterasa Recombinante.

Concepto. Una vez evaluada la información allegada se evidencia que no hay una respuesta satisfactoria al requerimiento en tanto no se menciona en las evoluciones adjuntas cuales fueron los resultados clínicos y para clínicos del tratamiento iniciado con el Inhibidor de la C1 esterasa, tampoco se plantean metas terapéuticas, tal y como se solicitó en el requerimiento. Adicionalmente llama la atención que la justificación del cambio de tratamiento de CINRYZE a

RUCONEST es la falta de disponibilidad del medicamento en el país, pues ambos medicamentos presentan esta misma condición y es por este motivo que se solicitan como Medicamento Vital No Disponible, tal y como el paciente inició el manejo con Cinryze. En este sentido la justificación de cambio de tratamiento no está bien fundamentada y sería importante además evaluar la conveniencia en el paciente de este tipo de cambios, teniendo en cuenta que ambos medicamentos presentan los mismos inconvenientes de disponibilidad en el país.

3.9.44. El 06 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015100453 del 04 de Agosto de 2015 allegado por Mega LTDA... Para el producto Edetato de Sodio y Calcio 50 mg/mL.

Concepto. El medicamento solicitado se encuentra en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles. EDTA para uso en intoxicación por plomo. El paciente tiene diagnóstico confirmado de intoxicación por plomo, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.45. El 06 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015098514 del 04 de Agosto de 2015 allegado por Nutricia Colombia Ltda. Para el producto Kindergen (alimento en polvo completo para el manejo nutricional de lactantes y niños con insuficiencia renal)

Concepto. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el estado actual del paciente, los hallazgos objetivos incluyendo los paraclínicos actualizados, de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del medicamento previamente autorizado con radicado 2014061077 y su respectiva tolerancia, que justifiquen su continuidad.

3.9.46. El 06 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para

Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015101333 del 05 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Fidaxomicina x 200 mg (Dificilir®)

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.47. El 06 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015100810 del 05 de Agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing. Para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 Unidades (Pegaspargase®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.48. El 10 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015101590 del 06 de Agosto de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.. Para el producto Asparaginasa Erwinia Chrysanthemi (Erwinase®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información del Reporte de Farmacovigilancia enviado al INVIMA (formato FOREAM) sobre el problema relacionado con el medicamento (invimafv@invima.gov.co) donde se precise el nombre comercial del producto, el lote, dosis, fecha de exposición, hubo reexposición?, paraclínicos de seguimiento, entre otros y copia de la Historia clínica donde figure la presentación del evento

3.9.49. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015102572 del 10 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical. Para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®).

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.50. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104038 del 12 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica actualizada (enviaron formatos NO POS del mes de junio de 2015) legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el evento de la reacción alérgica, los paraclínicos el estado funcional del paciente y adjuntar la evidencia del reporte de la RAM al programa Nacional de Farmacovigilancia (Resolución 1403/2007)

3.9.51. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015101214 del 05 de Agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal (Daunoxome®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, no se evidencia en la Historia clínica el estado de la función cardíaca del paciente ni se adjunta evidencia que soporte la eficacia y la seguridad de la Daunorrubicina Liposomal en población de más de 60 años con Leucemia Linfoide aguda. Por lo tanto la Sala Especializada

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento Daunorrubicina Liposomal en manejo de pacientes de más de 60 años con Leucemia Linfóide Aguda y enviar copia de reporte del estado de la función cardíaca

3.9.52. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104045 del 12 de Agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S. Para el producto Anagrelide x 0,5 mg

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan metas terapéuticas, aclarar periodo para el que se pide la autorización de continuidad, ya que dispone de medicamento autorizado hasta mes de octubre de 2015

3.9.53. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015101330 del 05 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Anagrelide x 0,5 mg.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.54. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015102737 del 10 de Agosto de 2015 allegado por riddipharma S.A.S. Para el producto Piridostigmina x 80 mg (Mestinón® x 80 mg).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica actualizada (allegan de junio de 2015) describir resultados de uso del medicamento autorizado.

3.9.55. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015103661 del 11 de Agosto de 2015 allegado por Janssen Cilag. S.A.S. Para el producto Ibrutinib (Imbruvica®).

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.56. El 13 de agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015098924 del 31 de julio de 2015 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Acetato de Flecainide.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa en forma explícita, la tolerancia y respuesta obtenida con el uso del medicamento autorizado

3.9.57. El 13 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015102576 del 10 de Agosto de 2015 allegado por Global Service pharmaceutical. Para el producto Creatina Mono hidrato x 500 g.

Concepto. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar:

- 1_ Historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se describa el diagnóstico confirmado, los resultados de las mediciones objetivas mediante las cuales han verificado la evolución del paciente con los suplementos vitamínicos que describen en los soportes allegados y ampliar información sobre tiempo de uso.**
- 2_ Relacionar cuales son las Metas terapéuticas con el uso del producto solicitado**
- 3_ Allegar la evidencia científica robusta sobre el uso del medicamento solicitado en pacientes con ataxia troncular**

3.9.58. El 14 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 12 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015094347 del 23 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Regorafenib 40 mg. (Stivarga®)

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular

3.9.59. El 14 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 11 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015072795 del MES de 2015 allegado por Metabólica S.A.S para el producto Fenilbutirato de Sodio (PHEBURANE) + Mezcla de aminoácidos esenciales enriquecida con Cistina y Tirosina sin grasas para niños menores de un año (URCMed A)

Concepto. Revisada la información disponible, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibido del desistimiento del producto URCMed A y encuentra que el producto Fenilbutirato solicitado, se encuentra en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles, cuyo uso se encuentra indicado en el caso particular del paciente.

3.9.60. El 14 agosto de Julio de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el recurso de reposición el día 12 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015058905 de junio de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal 100 mg/ml

Concepto. Mediante oficio 600-8859-15 se dio respuesta, teniendo en cuenta que de acuerdo con los soportes el médico tratante no informa sobre los beneficios obtenidos con el producto que fue inicialmente autorizado, que el producto Ubiquinol (Coenzima Q 10) no tiene evidencia científica robusta que respalde el uso en pacientes con diagnóstico de enfermedades mitocondriales (Junio 2015: Los estudios no cegados mostraron que la terapia l-arginina mejora los síntomas episodio tiempos del producto y disminuye la frecuencia y gravedad de estos episodios. Además, la carnitina y la coenzima Q10 se utilizan comúnmente en el síndrome MELAS sin eficacia probada¹). Por lo tanto se ratifica el concepto de la sala: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso del producto que describe haber utilizado ni la evidencia científica que respalda el uso del medicamento solicitado, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso

3.9.61. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 14 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015078776 del 25 de Junio de 2015 allegado por METABÓLICA S.A.S para los productos UBIQUINOL LIPOSOMAL (CYTO-Q) + D-Ribosa (CYTOSE) + Creatina Mono

¹ [Mol. Genet. Metab.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095523) 2015 Jun 15. pii: S1096-7192(15)30024-X. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004. [Epub ahead of print] MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095523>

Treatment for mitochondrial disorders Gerald Pfeffer^{1,2}, Kari Majamaa³, Douglass M Turnbull⁴, David Thorburn⁵, Patrick F Chinnery^{1,7} Editorial Group: [Cochrane Neuromuscular Disease Group](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004426.pub3/abstract) 2012 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004426.pub3/abstract>

hidrato (CYTOTINE) + Riboflavina Microencapsulado (CYTO-B2) + Biotina Insípida Concentrada (CYTO B7).

Concepto. Revisada la información allegada por médico tratante, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta del menor, con el uso de los productos solicitados, que proponen se usen con metas terapéuticas de alcanzar peso aceptable para la edad, mejoría de síntomas y progreso en desarrollo psicomotor con toma de paraclínico (biopsia muscular), en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular que requiere monitoreo de la tolerancia y los resultados atribuibles a los productos autorizados con mecanismos objetivos.

3.9.62. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104447 del 12 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Levotiroxina 500 mcg IM.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa y amplíe información sobre: Cual es la concentración requerida? Prescriben 200 mcg para vía Intramuscular semanal, pero solicitan 500 mcg. Cuál es la evidencia científica? Ya que describen que adjuntan soporte científico que soporta la indicación en la menor y el uso de la vía intramuscular, pero no fue allegado con la solicitud. Adicionalmente precisar si se ha confirmado que exista un trastorno de absorción para formular por vía parenteral este medicamento.

3.9.63. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 12 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015083172 del 12 de Agosto de 2015 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S para el producto Carfilzomib (KYPROLIS®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento describiendo que desde el punto de vista clínico y paraclínico hay adecuada tolerancia y respuesta satisfactoria

3.9.64. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015105097 del 13 de Agosto de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.. Para el producto Enzalutamida (Xtandi®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa las razones científicas, clínicas o contraindicaciones para no usar el Docetaxel, medicamento con registro sanitario vigente.

3.9.65. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104994 del 13 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se aclare la incongruencia encontrada entre la dosis y la vía de administración prescrita en Historia clínica y la presentada en la fórmula (IV vs SC), adicionalmente cuál es la evidencia científica sobre mayor beneficio del producto solicitado si tanto la Asparaginasa E Coli como la Pegilada tienen dentro de los EA descritos, alteraciones tipo trombosis. Se recuerda la obligatoriedad del reporte de las RAM al programa Nacional de Farmacovigilancia (Resolución 1403/2007): www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.66. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para

Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104040 del 12 de Agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S. Para el producto Carfilzomib (KYPROLIS®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre el uso del medicamento autorizado bajo el radicado 2015069151 que fue autorizado el 07/07/2015 por la Dirección de Operaciones Sanitarias a la entidad AMGEN BIOTECNOLOGICA con número de autorización 2015001045

3.9.67. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 19 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088082 del 19 de Agosto de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.S para el producto Pomalidomida (POMALYST®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento documentando que el paciente ha recibido las alternativas terapéuticas disponibles en el mercado para la patología por lo tanto se considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.68. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015105431 del 14 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Liothyronine T3 (Cytomel®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización

permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.69. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 19 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015093542 del 19 de Agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.AS para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 Unidades

Concepto. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento. En virtud de lo anterior se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se reitera que de acuerdo con el Decreto 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio. Para realizarlos el reporte de los eventos con el siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.70. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015105432 del 14 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Nintedanib x 100 y 150 mg (Vergatef®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, incluyendo los estudios INPULSIS I y II, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste incertidumbre sobre la real eficacia y seguridad del producto de la referencia a largo plazo teniendo en cuenta la cronicidad y lo progresivo de la enfermedad (Fibrosis Pulmonar Idiopática) y las discretas diferencias clínicas, tales como capacidad vital forzada, y en ganancia de calidad de vida en el examen de los desenlaces versus el grupo control. Por lo tanto no se recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.71. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para

Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015105031 del 19 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Hidratos de Carbono (Dex4 Glucose®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto y no está suficientemente soportada la solicitud para este paciente específico, en cuanto es posible agotar otras alternativas para el control adecuado de la Diabetes Mellitus caso específico: Hipoglicemia en la paciente que viene siendo manejada con bomba de insulina.

3.9.72. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 12 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015083718 del 12 de Agosto de 2015 allegado por Audifarma S.A para el producto Clofazimine (Iamprade®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento solicitado en este caso en particular

3.9.73. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 18 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015083723 del 03 de julio de 2015 allegado por Biospifar S.A para el producto Anakinra Kineret®

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, precisando metas

terapéuticas, monitorización para la detección oportuna de reacciones adversas, tolerancia y beneficios con el uso del medicamento autorizado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.74. El 19 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado de Correspondencia 15083003 el 11 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015094572 del 23 de Julio de 2015 allegado por Audifarma S.A.S para el producto Inhibidor C1 esterasa (Cinryze®).

Concepto. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento. En virtud de lo anterior se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda plan de manejo integral para garantizar adherencia, cuidado de accesos venosos, detección temprana de eventos adversos

A continuación los trámites que se revisaron desde el 20 de agosto hasta el 16 de septiembre del presente año.

3.9.01. El 20 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 19 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015101590 del 06/08/2015 allegado por Tecnofarma S.A para el producto Asparaginasa Erwiniana x 1000 Unidades (Erwinase®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo con los antecedentes referidos por el médico tratante, el paciente presentó reacción alérgica a la alternativa disponible en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular, que ya posee evaluación de eficacia y seguridad por parte de la sala. Se reitera a los interesados que de acuerdo con el Decreto 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio y cuentan con el siguiente enlace para el reporte de los eventos adversos a medicamentos: www.invima.gov.co –

Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.02. El 20 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096718 del 28 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Ácido Triyodotiroacetico (TRIAC®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que

- 1- En la norma farmacológica 9.1.12.0.N10 el ácido triyodotiroacetico se retiró conforme a lo indicado en la bibliografía de reportes de efectos cardiovasculares
 - 2- Existen alertas por eventos adversos asociados al uso del ácido triyodotiroacetico
 - 3- Está pendiente el resultado del análisis de la secuencia genética de THRB
 - 4- No se ha descrito el balance riesgo beneficio del uso de este medicamento.
- Por lo anterior se considera que el interesado debe ampliar la información con copia de la historia clínica donde figure el concepto del Staff, que indique el balance del análisis riesgo/beneficio, las metas terapéuticas propuestas, el mecanismo de monitoreo de los riesgos asociados al uso del medicamento, el resultado de los estudios que tiene pendiente la paciente y la información que ha recibido la paciente sobre el uso del medicamento solicitado.

3.9.03. El 21 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicitud de modificación de la solicitud mediante Radicado de correspondencia 15078925 del 20 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015096718 del 28/07/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Liothyronine T3 (Cytomel®).

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar:

- Cuál es el tratamiento solicitado, pues citan dos medicamentos en la historia clínica
- Adjuntar los reportes del análisis de la secuencia genética de THRB 3 y la Resonancia Magnética de cráneo

3.9.04. El 20 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 19 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079850 del 24/06/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®) + Vitamina B2 (Riboflavina)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la información requerida sobre los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos solicitados, ni allegaron evidencia científica robusta que respalde el uso en la patología del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.05. El 20 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015107796 del 20/08/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Enzalutamida (Xtandi®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan:

- Las razones científicas, clínicas o contraindicaciones para no usar los medicamentos disponibles en el mercado e indicados en la Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia 2013 - Guía No. GPC-2013-21. (Docetaxel entre otros)
- Especificar la razón por la cual la dosis prescrita difiere de la dosis avalada en la evaluación farmacológica del producto

3.9.06. El 21 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2015108344 del 20 de Agosto de 2015 allegado por Aruna Asesores / Br Pharma Internacional S.A.S. Para el producto Lomitapide Juxtapid® 5mg, Lomitapide Juxtapid® 10mg.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.07. El 21 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 19 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079852 del 19 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. para el producto Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®) + Vitamina B2 (Riboflavina).

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no enviar la información requerida sobre los hallazgos objetivos de los beneficios obtenidos por el paciente con el uso de los productos solicitados. Sobre la evidencia científica que allegan la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia del producto Coenzima Q – Ubiquinol, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para el producto de la referencia:

Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnostico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados

secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desórdenes mitocondriales (1).

Luego de revisada la información disponible, la Sala considera que no hay evidencia robusta que soporte el uso del producto Coenzima Q – Ubiquinol en desórdenes

(1) 1Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.

2Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD007791. DOI:10.1002/14651858.CD007791.pub3.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.08. El 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108590 del 21 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal Daunoxomed®

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia se evidencian buenos resultados y ausencia de eventos adversos con el uso de los productos solicitados, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular

3.9.09. El 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108587 del 21 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. para

el producto ASPARAGINASA PEGILADA (ONCASPAS®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la evidencia científica que demuestre mejores resultados en eficacia y seguridad de la forma pegilada de la L Asparaginasa sobre la L Asparaginasa E nativa en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica aguda refractaria

3.9.10. El 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108581 del 21 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. para el producto Daunorrubicina Liposomal Daunoxomed®.

Concepto. Una vez revisada la información allegada con el análisis riesgo beneficio para la paciente que cursa con múltiples comorbilidades y teniendo en cuenta la evidencia científica disponible, se encuentra que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitados en este caso particular y que se requiere monitorización y seguimiento de los resultados reportando en forma inmediata al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.11. El 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108459 del 21 de Agosto de 2015 allegado por Tecnofarma S.A.. Para el producto Enzalutamida (Xtandi®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.12. El 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para

Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta a requerimiento radicada el 11/09/2015 de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108587 del 21 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que el paciente ha sido manejado con las alternativas disponibles en el mercado para la patología con que ha cursado, y de acuerdo con la evidencia científica recabada, se beneficiaría con el uso del medicamento solicitado en esta fase de su enfermedad. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular

3.9.13. El Día 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015408447 del 21 de Agosto de 2015 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida (POMALYST/INMOVID®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.14. El 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108340 del 20 de Agosto de 2015 allegado por Aruna Asesores / BR Pharma International S.A.S. Para el producto Lomitapide Juxtapid® 5mgLomitapide Juxtapid®, 10mg.

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del

producto en este caso particular.

3.9.15. El 20 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108400 del 21 de Agosto de 2015 allegado por Biospifar S.A.S. Para el producto Anakinra Kineret®.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia la tolerabilidad y respuesta favorable al medicamento solicitado. En virtud de lo anterior y por tratarse de una continuidad de tratamiento, la Sala considera que existe justificación suficiente para el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.16. El 24 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108607 del 21 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal (Cyto Q®), D Ribose, (Cito-Q®), Creatina Monohidrato (Cytotine®), Riboflavina B2 Microcapsulado (Cyto B2)

Concepto. Luego de revisada la documentación allegada, se encuentra descripción de mejoría clínica de motor y comportamental asociado al uso de los productos solicitados, en virtud a lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera está suficientemente justificado continuar con el uso de los productos solicitados

3.9.17. El 25 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015109657 del 24 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Translarna (ATALUREN®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia buena tolerancia al medicamento. No se identifican reacciones adversas al uso. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

considera que está suficientemente justificado la continuidad en el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere continuar con la monitorización de parámetros objetivos que permitan evidenciar los beneficios del uso de este medicamento.

Recordar la obligatoriedad del reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.18. El 25 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente Recurso de reposición 15087193 correspondiente al radicado 2015090574 del 25 de Julio de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.AS. Para el producto Pembrolizumab (keytruda®)

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.19. El 25 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108463 con derecho de petición del 21 de Agosto de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.AS... Para el producto Regorafenib x 40 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa los medicamentos previamente utilizados ya que no mencionan alternativas del mercado como platinos e irinotecan

3.9.20. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015110552 del 25 de Agosto de 2015 allegado por Amgen Biotechnological S.AS. Para el producto CARFILZOMIB (KYPROLIS®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.21. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111770 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Asparaginasa pegilada.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la información del reporte realizado al Programa nacional de Farmacovigilancia (Reporte Obligatorio de acuerdo con la Resolución 1403/2007) sobre la reacción alérgica a la L Asparaginasa

3.9.22. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112183 del 27 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®).

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la información del reporte realizado al Programa nacional de Farmacovigilancia (Reporte Obligatorio de acuerdo con la Resolución 1403/2007) sobre la reacción alérgica a la L Asparaginasa

3.9.23. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111842 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®).

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.24. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111087 del 27 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience. Para el producto Daunorrubicina Liposomal Daunoxome®.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- La evidencia científica que soporte el uso de la forma Liposomal de la daunorrubicina en Leucemia
- Balance riesgo beneficio en lo referente a cardiotoxicidad, pues esta forma Liposomal también produce eventos adversos en sistema cardiovascular.
- Adjuntar copia de la actual función cardíaca y Plan de monitorización

3.9.25. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111533 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 mg, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR,

TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)

- **Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina**
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.26. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111536 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- **Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)**
- **Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina**
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.27. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111531 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis

virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)
- Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.28. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111544 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 mg, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)
- Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.29. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111540 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto

Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)
- Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.30. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111529 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)
- Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina

(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.31. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111543 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)
 - Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina
- (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.32. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111535 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente

información:

- **Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)**
- **Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina**
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.33. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111539 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- **Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)**
- **Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina**
(<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.34. El 28 de Agosto de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111530 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Abbvie S.A.S. Para el producto Paritaprevir x 75 mg Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada y las publicaciones mundiales

sobre Hepatitis C como, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, European Association for the Study of the Liver, Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C de abril 2015, manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH Guía de Práctica Clínica de GeSIDA febrero 2015, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la siguiente información:

- Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)
- Cuáles son los soportes que documentan lo enunciado como presunto desabastecimiento de Ribavirina (<https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>)

3.9.35. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112995 del 28 de Agosto de 2015 allegado por Vitalchem Biotec S.A.S. Para el producto TRANSLARNA (ATALUREN®).

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere mantener la monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.36. El 01/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112414 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto CIDOFOVIR 375 mg VIAL PROBENECID 500.

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la

Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.37. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111841 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto ASPARAGINASA PEGILADA (ONCASPARGAS®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.38. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112176 del 27 de Agosto de 2015 allegado por H.B Human Bioscience. Para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.39. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicado de Correspondencia el 28 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104994 del 13/08/2015 allegado por H.B HumanBioscience S.A.S para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.40. El 01 de septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112794 del 28/0/2015 allegado por TECNOFARMA S.A.S Para el producto Pomalidomida (POMALYST®)

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.41. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112791 del 28 de Agosto de 2015 allegado por TECNOFARMA S.A.S Para el producto Pomalidomida (POMALYST®)

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.42. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112760 del 28 de Agosto de 2015 allegado por Janssen Cilag para el producto Ibrutinib (Imbruvica®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del

producto solicitado en este caso particular.

3.9.43. El 01 de septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015112981 del 28 de Agosto de 2015 allegado por Holland Groups para el producto Apomorfina x 10 mg (DACEPTÓN®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa: las razones clínicas para no usar antiparkinsonianos disponibles en el país (Selegilina, Rotigotina) además de cuál es el mecanismo para garantizar adherencia al tratamiento con aplicación subcutánea en paciente de más de 80 años con limitaciones motoras, versus manejo con alternativas en parches?

3.9.44. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015111771 del 27 de Agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Ledipasvir + Sofosbuvir (Harvoni®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el genotipo del virus con que cursa la paciente y Cuál es la contraindicación del uso de los medicamentos con registro sanitario vigente, para el tratamiento del(a) paciente? (DACLATASVIR, ASUMAPREVIR, TELAPREVIR, SIMEPREVIR, BOCEPREVIR.)

Se recibió copia del reporte al programa nacional de Farmacovigilancia. Se recomienda consultar el siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.45. El 01 de septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015113360 del 31 de Agosto de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Ubiquinol Coenzima Q10®

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

La tolerabilidad y los beneficios clínicos y paraclínicos obtenidos explícitamente con el uso del medicamento

La metodología objetiva mediante la cual realizan el seguimiento a la evolución de la enfermedad

Adjunten la bibliografía de la evidencia científica robusta que respalde el uso del medicamento solicitado en la enfermedad de Leigh

Resultados de paraclínicos mediante los cuales confirmaron el diagnóstico del paciente

3.9.46. El 01 de septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015070727 del 04/06/2015 allegado por RIDDHIPHARMA. Para el producto Cloruro de potasio (K-LOR ®).

Concepto. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.47. El 01 de Septiembre de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Radicados de correspondencia 15088984 y 15087872 el 28 de Agosto de 2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090714 del 21/07/2015 allegado por Human BioScience para el producto Daunorrubicina Liposomal Daunoxome®

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de las contraindicaciones existentes para el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.48. El 01 de 09 de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante radicado 15088373, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015088691 del 27 de agosto de 2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Asparaginasa Pegilada

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento aportando el FOREAM del evento adverso (reacción alérgica) con el uso de la alternativa disponible en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda revisar el enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.49. El 03/09/2015 el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015114410 del 01/09/2015 allegado por Human BioScience para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

Concepto: Se reitera el concepto del numeral 3.9.66. del acta 14 de 2015: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que el paciente agotó las alternativas disponibles en el mercado y ha presentado buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, por lo tanto, considera

que está suficientemente justificado la continuidad de tratamiento en este caso en particular.

3.9.50. El 03/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante (correo electrónico) el 02/09/2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015105097 allegado por TECNOFARMA S.A.S para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información Del uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.51. El 03/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015114140 del 01/09/2015 allegado por Vitalchem para el producto Ataluren (Translarna®)

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa el inicio del tratamiento autorizado por el INVIMA el 22/05/2015 a la empresa VITALCHEM LABOTRATORIES DE COLOMBIA, y si para la fecha de control, tienen parámetros objetivos para la medición de resultados clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento autorizado y monitorización para anticiparse a la presentación de eventos adversos.

3.9.52. El 03/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correo electrónico el 03/09/2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2015096726 del 28/07/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Levotiroxina líquida (Tirosint®)

Concepto: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los resultados obtenidos con el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país y adjuntando revisión bibliográfica, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.53. El 02/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015115019 del 07/09/2015 allegado por Aristizabal y Jimenez para el producto CRIZOTINIB (XALKORI®)

Concepto: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.54. El 07/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante (correo electrónico) del 01/07/2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090093 del 14/07/2015 allegado por Aruna asesores para el producto LOMITAPIDE x 10 mg(JUXTAPID®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre los criterios diagnósticos de la hipercolesterolemia familiar, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.55. El 07/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y

Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante (correo electrónico) el 01/09/2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015090096 del 14/07/2015 allegado por Aruna asesores para el producto LOMITAPIDE x 10 mg (JUXTAPID®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre el uso del medicamento autorizado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.56. El 09/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015115748 del 03/09/2015 allegado por Aruna Asesores para el producto Lomitapide Juxtapid® 5mg, Lomitapide Juxtapid® 10mg.

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.57. El 07/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015115752 del 03/09/2015 allegado por Aruna Asesores para el producto Lomitapide Juxtapid® 5mg, Lomitapide Juxtapid® 10mg.

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre reportes de paraclínicos (incluye los estudios genéticos solicitados), valoración de función cardiovascular, copia de valoración de genética, criterios para el diagnóstico de hipercolesterolemia

homocigota.

3.9.58. El 07/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015115016 del 02/09/2015 allegado por Aristizabal y Jimenez para el producto CRIZOTINIB (XALKORI®)

Concepto: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.59. El 07 de 09 de 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante (correo electrónico) el 01/09/2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015104447 del 12/08/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Levotiroxina 500 mcg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de las contraindicaciones existentes para el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.60. El 07/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015115211 del 01/09/2015 allegado por Importrans radiactivos, para el producto Generadores de Germanio 68/Galio68

Concepto: Revisada la documentación allegada se evidencia que el producto solicitado cumple con los criterios del Decreto 481/2004, por lo anterior la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada la continuidad del uso del producto solicitado en este caso en particular.

3.9.61. El 07/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante (correo electrónico) del 01/09/2015, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015079854 del 24/06/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto 1. BETA-ALANINA 500 MG, 2. L-LEUCINA 500 MG y 3. ISOLEUCINA 1000 MG

Concepto: Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que no existe evidencia robusta que soporte la seguridad y eficacia del producto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular

3.9.62. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015114967 del 02/09/2015 allegado por AUDIFARMA para el producto Ácido Lipoico 100 mg, Riboflavina 50 mg y Menadiona 5 mg

Concepto. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora viene realizando revisiones periódicas de la seguridad y la eficacia de las intervenciones de los desórdenes mitocondriales encontrando que no hay evidencia científica robusta que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales. Por lo anterior no recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.63. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015115984 del 04/09/2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing para el producto Asparaginasa Pegilada

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar copia del reporte realizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia o del código asignado al reporte obligatorio según Resolución 1403/1997. Se recomienda revisar el enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.64. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015116404 del 04/09/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Translarna (ATALUREN®).

Concepto. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.65. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015116035 del 04/09/2015 allegado por TECNOFARMA S.A.S para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

Concepto. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe actualizar la historia y ampliar la información sobre las razones científicas, clínicas o contraindicaciones para no usar el Docetaxel, medicamento con registro sanitario vigente.

3.9.66. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015116037 del 04/09/2015 allegado por TECNOFARMA S.A.S Para el producto Albumina Paclitaxel (Abraxane®)

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los tratamientos que ha recibido la paciente, sus resultados o las contraindicaciones para no haber usado las alternativas disponibles en el país (EPIRRUBICINA, FLUOROURACILO, GEMCITABINA, IRINOTECAN y SUNITINIB por ejemplo)

3.9.67. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015116034 del 04/09/2015 allegado por TECNOFARMA S.A.S Para el producto Enzalutamida (Xtandi®)

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa las razones científicas, clínicas o contraindicaciones explícitas para no usar el Docetaxel, medicamento con registro sanitario vigente, recomendado por las diferentes guías nacionales e internacionales en el tratamiento de la patología con que cursa el paciente

3.9.68. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015116647 del 07/09/2015 allegado por Orphan pharma Para el producto CLORURO DE POTASIO (K-LOR ®) + Amilorida (Amiloride®)

Concepto: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto cloruro de potasio y de la amilorida, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso de los productos solicitados en este caso particular. Se

recomienda consultar el siguiente enlace para el reporte de eventos adversos a medicamentos: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.69. El 029/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015117512 del 08/09/2015 allegado por AUDIFARMA S.A.S Para el producto Inhibidor C1 esterasa (Cinryze®)

Concepto: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.70. El 09/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el Derecho de petición con radicado 15092626 del 07/09/2015, y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015108463 del 21/08/2015 allegado por Bayer S.A. para el producto Regorafenib x 40 mg

Concepto: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento demostrando que la paciente recibió el tratamiento que el estadio de su patología ameritaba, agotando las alternativas terapéuticas disponibles en el mercado, por lo tanto, se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.71. El 11/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015114412 del 01/09/2015 allegado por Human BioScience Para el producto Asparaginasa Pegilada (Pegaspargase®)

Concepto: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo

anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso del medicamento autorizado y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.72. El 11/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015118088 del 09/09/2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Daunorrubicina Liposomal Daunoxome®

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información clínica y paraclínica que soporte el no uso de los medicamentos disponibles en el país: VINBLASTINA, INTERFERON ALFA-2B, INTERFERON ALFA-2A, DOCETAXEL, DACTINOMICINA.

3.9.73. El 15/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015119602 del 11/09/2015 allegado por PharmAliados Para el producto Anagrelide x 0,5 mg

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerancia al medicamento, las metas terapéuticas ya que no ha disminuido el nivel de plaquetas desde hace un año de tratamiento. Se recomienda consultar para el reporte de eventos adversos a medicamentos el sitio web: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.74. El 15/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto

técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015120503 del 14/09/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical Para el producto Anagrelide x 0,5 mg

Concepto: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.75. El 15/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015119687 del 11/09/2015 allegado por Metabólica S.A.S Para el producto CYTOTINE (CREATINA MONOHIDRATO)

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa la tolerancia al medicamento, las metas terapéuticas de seguimiento, ya que no se describen avances en la fuerza muscular, ni mejora del rendimiento funcional. Adicionalmente adjuntar resultados de los paraclínicos solicitados (estudios moleculares, CPK y pruebas de función hepática)

3.9.76. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111533 con el radicado 15092446 y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 mg, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que

de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.77. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111536 con radicado 15092471 y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de los productos que cuentan con registro sanitario e indicación de hepatitis C crónica en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.78. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111531 radicado 15092461 y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de los productos que cuentan con registro sanitario e indicación de hepatitis C crónica en el caso particular del paciente (postrasplante y hepatitis C recurrente). Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.79. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111544 con radicado 15092447 y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.80. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111540 con radicado 15092465 y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.81. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111529 con radicado 15092457y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el

producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento

3.9.82. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111543 con radicado 15092440 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.83. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111535 con radicado 15092445 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de los productos que cuentan con registro sanitario e indicación de

hepatitis C crónica en el caso particular del paciente (postrasplante y hepatitis C recurrente). Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.84. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111539 con radicado 15092448 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.85. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111530 con radicado 15092437 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y

protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.86. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111541 con radicado 15092449 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.87. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111534 radicado 15092453 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 m, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de las alternativas terapéuticas disponibles en el país en el caso particular del paciente. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento

3.9.88. El 08/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la respuesta a requerimiento 2015111538 con radicado 15092468 solicita emitir concepto

técnico frente a la solicitud de importación allegado por Abbvie para el producto Paritaprevir x 75 mg, Ritonavir x 50 mg, Ombitasvir x 12.5 mg, Dasabuvir x 250 mg, Ribavirina x 200 mg

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, en lo referente a la no indicación de los productos que cuentan con registro sanitario e indicación de hepatitis C crónica en el caso particular del paciente (postrasplante y hepatitis C recurrente). Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el uso de los medicamentos solicitados, excepto la Ribavirina como Vital no disponible, ya que de acuerdo con la información de los titulares y del Ministerio de salud y protección Social, no se ha configurado desabastecimiento.

3.9.89. El 16/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015121197 del 15/09/2015 allegado por Al Pharma S.A. Para el producto L-CITRULINA (L-CITRULLINE)

Concepto: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.90. El 16/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015120773 del 14/09/2015 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. para el producto Ataluren (Translarna®)

Concepto: Revisada la información allegada se evidencia buena tolerancia al medicamento. No se identifican reacciones adversas al uso. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado la continuidad en el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere continuar con la

monitorización de parámetros objetivos que permitan evidenciar los beneficios del uso de este medicamento. Recordar la obligatoriedad del reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007). La dirección de Operaciones sanitarias precisará cuál es la empresa importadora autorizada en este caso.

3.9.91. El 15/09/ 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015119133 del 10/09/2015 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto Asparaginasa Pegilada (Oncaspar®)

Concepto: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio. Para realizar el reporte consultar: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.91. El 17/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015121244 del 15/09/2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 UI

Concepto: Una vez evaluada la información allegada, se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado con este paciente por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que se encuentra justificado el producto en este caso en particular.

3.9.92. El 15/09/2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015119218 del

10/09/2015 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Asparaginasa Pegilada x 3750 UI

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

- La información reportada al programa Nacional de Farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio. Para realizar el reporte consultar: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos
- Historia clínica en formato institucional, legible
- Documento de identidad legible

3.9.93. El 17/09/2015 2015, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición al radicado 2015098036 bajo el radicado número 15094689 del 16/09/2015 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación allegado por Aruna asesores para el producto Lomitapide (JUXTAPID®)

Concepto. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de las contraindicaciones existentes para el uso de las alternativas terapéuticas disponibles en el país, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio. Para realizarlos cuentan con el siguiente enlace para reporte de eventos adversos a medicamentos: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. MISOPROSTOL

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Radicado : 15086535
Fecha : 24/08/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora siga teniendo en cuenta la prevención del principio activo misoprostol como oxitócico en los casos interrupción Voluntaria del Embarazo según la sentencia C-355 de 2006 de la corte constitucional en las actas que expidan y que refieran los usos e indicaciones, consideran conveniente pedir su unificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 61 de 2012, numeral 3.12.6., en el sentido de indicar que que las indicaciones, contraindicaciones y advertencias para los medicamentos a base del principio activo misoprostol tanto para vías de administración vaginales como orales son las siguientes:

Indicaciones:

- Alternativo en el tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal resistente a la terapia convencional.
- La maduración del cuello uterino para efectos de procedimientos como a) la Histeroscopia y b) colocar el DIU.
- La evacuación del útero en aquellos casos de a) feto muerto, si este se presenta en el segundo y tercer trimestre y b) en casos de evacuación de cavidad uterina y por fallo temprano del embarazo con edad gestacional menor de 22 semanas.
- Inducción del trabajo de parto con feto vivo, en embarazo a término que requiere maduración del cérvix (Tes de Bishop =6). Exclusivamente intrahospitalario.
- Como oxitócico en los casos de Interrupción médica del embarazo intrauterino en las circunstancias específicas señaladas por la Corte Constitucional, sitadas a continuación:
 - a) Cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, certificado por un médico.
 - b) Cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, certificada por un médico.
 - c) Cuando el embarazo sea resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento,

abusivo, o de inseminación artificial o de transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a otras prostaglandinas, no administrar durante el embarazo por sus efectos sobre el útero y su potenciabilidad tóxica fetal, lactancia, menores de 14 años de edad.

No administrar a madres lactantes porque causa diarrea al lactante.

No administrar a pacientes con patologías que predisponen a la diarrea, tales como enfermedad intestinal o inflamatoria o en pacientes deshidratados; por lo tanto, debe ser monitoreado cuidadosamente.

Contraindicaciones absolutas:

Situación transversa.

Prolapso de cordón.

Placenta previa central total.

Vasa previa.

Cirugía previa del fondo uterino.

Cesárea previa.

Embarazo gemelar con primer feto en transversa.

Lactancia.

Menores de 14 años.

Contraindicaciones relativas:

Embarazo gemelar con fetos en cefálica.

Polihidramnios,

Presentación podálica.

Hipertensión severa.

Enfermedad cardíaca de la madre.

Precauciones y advertencias:

Confirmar que no existe evidencia de embarazo para la continuidad del tratamiento con este medicamento.

Confirmar que no existe evidencia de embarazo con feto viable para la continuidad del tratamiento con este medicamento.

Las mujeres que se encuentran en edad reproductiva no deben iniciar el tratamiento hasta que se haya comprobado que no están embarazadas.

Debe advertirse que no debe quedar en embarazo mientras dure el tratamiento, en caso de que así suceda se debe suspender el tratamiento, se desconocen sus efectos en el feto humano en desarrollo.

Adminístrese con precaución en pacientes en que la hipotensión podría precipitar complicaciones severas como enfermedad vascular cerebral o enfermedad arterial coronaria.

Uso exclusivo por especialista.

Venta con estricta fórmula médica y retención de la misma.

**3.10.2. BUSULFAN AMPOLLAS 6 mg/mL
BUSULFAN TABLETAS 2 mg**

Radicado : 15085023
Fecha : 19/08/2015
Interesado : HB Human BioScience S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora confirmar lo siguiente para el producto de la referencia:

- Indicar el acta de aprobación de esta forma farmacéutica y concentración
Aclarar con respecto al oficio de respuesta 600-12198-15 del 16/12/2014, donde se informa que la indicación aprobada para el busulfan tabletas 2mg y busulfan ampollas 6mg/mL es: Antineoplásico. Lo anterior teniendo en cuenta que Antineoplásico, corresponde a una clasificación de tipos de medicamentos, pero no una indicación como tal, teniendo en cuenta la definición dada para indicaciones, en el decreto 677 de 1995.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información para los productos de la referencia es la siguiente:

Busulfan ampollas 6 mg/mL

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Indicación: Busulven® seguido de ciclofosfamida (BUCY2) está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), en pacientes adultos cuando la combinación se considera la mejor opción disponible. Busulven® seguido de ciclofosfamida (BUCY4) o el melfalán (bumel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

Busulfan tabletas 2 mg

Indicación: Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielogenica crónica.

3.10.3. FENITOINA

Radicado : 15084408
Fecha : 14/08/2015
Interesado : Laboratorios Blaskov Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que determine el texto para contraindicaciones, precauciones y advertencias de manera general y diferenciada de acuerdo con la forma farmacéutica, la cual deben incluir en los empaques de los productos con Fenitoína como principio activo.

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

3.10.4. RADICADO 15060464

Fecha : 12/06/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos informar por que el producto Emulsión de Scott tiene registro sanitario como medicamento (INVIMA 2009M-0009569), si es claro que sus ingredientes, uso y descripción en las de un suplemento dietario.

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

3.10.5. COAGIL VII®

Radicado : 15085787
Fecha : 21/08/2015
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración de la respuesta emitida al derecho de petición con radicado No. 15040279 de 23/04/2015, toda vez que la respuesta emitida por ustedes mediante radicado saliente No. 15057968 del 05 de junio, no permite concluir que se haya dado respuesta satisfactoria en virtud de los argumentos técnicos y jurídicos en los cuales se fundamentó las peticiones planteadas en el derecho de petición.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado mediante radicados 15102343 del 30/09/2015, 150103045 del 01/10/2015 presento alcance a la solicitud inicial, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aplaza la emisión de este concepto para estudiar en conjunto con los radicados mencionados

3.11. CONSULTAS

3.11.1. INCLUSIÓN DE TRAZABILIDAD EN INFORMACIONES PARA PRESCRIBIR

Radicado : 14101600
Fecha : 10/10/2014
Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora autorizar la inclusión de la siguiente información en las secciones de posología y forma de administración y advertencias y precauciones de las informaciones para prescribir de los productos biotecnológicos:

Posología y forma de administración:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

La sustitución de “Biomedicamento” por cualquier otro biofármaco similar requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Lo anterior de acuerdo con la directriz de la EMA sobre productos medicinales biosimilares que contienen anticuerpos monoclonales (adoptada el 30 de mayo de 2012; EMA/CHMP/BMWP/403543/2010), la cual establece que: «debe tomarse todas las medidas apropiadas para identificar claramente cualquier Biomedicamento que sea sujeto de un reporte de presunta reacción adversa, teniendo en cuenta el nombre del medicamento y el número de lote», se implementó una declaración sustitutiva en relación con la trazabilidad del Biomedicamento a fin de garantizar la seguridad del paciente y que toda la sustitución por otro biofármaco sea conocida y aceptada por parte del prescriptor y de esta manera garantizar una adecuada trazabilidad a nivel de farmacovigilancia y eventos adversos.

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

- La sustitución de “Biomedicamento” por cualquier otro biofármaco similar requiere el consentimiento del médico prescriptor.
- Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial del producto administrado en la historia clínica del paciente.

No se deben incluir dentro de la información farmacológica del producto, insertos o Información para prescribir por cuanto la trazabilidad se debe hacer directamente en la Historia clínica del paciente, entre otras estrategias.

3.11.2. TARCEVA

Radicado : 15084393 / 15084394

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Fecha : 14/08/2015
Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora notificación de los resultados finales del estudio IUNO recientemente conocidos, datos pertinentes para Tarceva en la indicación de mantenimiento de primera línea.

Aclara que la aprobación de Tarcevera en el tratamiento de mantenimiento de primera línea se basó en el estudio BO18192 (SATURN), el cual demostró un beneficio en sobrevida libre de progresión (SLP) que se traslada a un beneficio en sobrevida global (SG) estadística y clínicamente significativo en la población global y la población con EGFR+ (Pacientes que presentan la activación de la mutación EGFR).

Lo anterior, no es compatible con los resultados del estudio IUNO, estudio de fase III con Tarceva en mantenimiento de primera línea vs el tratamiento de segunda línea de cáncer del pulmón de células no pequeñas avanzado (NSCLC) en pacientes sin activación de la mutación EGFR, donde se evidencio que el estudio que el estudio no cumplió con el desenlace primario de la supervivencia global (OS) y el objetivo secundario de la supervivencia libre de progresión (SLP) no mostro diferencias entre Tarceva y placebo. En conclusión los datos del estudio IUNO no soportan el uso de Tarceva en el tratamiento de mantenimiento en primera línea de pacientes con CPNM avanzado o metastasico cuyos tumores no presenten la mutación activadora del EFGR.

Por lo anterior adjuntan la comunicación emitida por la casa matriz dirigida a todas las autoridades sanitarias, así como el reporte con los resultados finales del estudio IUNO.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir dentro de las indicaciones para los productos con el principio activo erlotinib: “No existe evidencia clínica soporte del uso de erlotinib en el tratamiento de mantenimiento en primera línea (administración temprana) de pacientes con CPNM avanzado o metastásico cuyos tumores no presenten la mutación activadora del gen EGFR”.

3.11.3. PROTAMINA

Radicado : 15084753 – 15086543
Fecha : 18/08/2015 – 24/08/2015
Interesado : Biomedical Pharma Ltda.

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la categoría adecuada para el registro y fabricación de medicamento del principio activo Protamina, que por sus características químicas, físicas y farmacológicas se pueda registrar como medicamento convencional para fabricación en áreas comunes o es un medicamento biológico.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se pronuncie al respecto mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.11.3.

3.11.4. ACETAMINOFÉN EN COMBINACIÓN

Radicado : 15083376/15085799
Fecha : 12/08/2015
Interesado : Aristizábal & Jiménez Abogados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

- Si el espíritu del concepto emitido se basa en la protección del consumidor en búsqueda de asegurar un correcto uso y dosificación del acetaminofén.
- Si dicho concepto se debiera hacer extensivo a los productos que incluyan acetaminofén en combinación con un potenciliador como la cafeína.
- ¿Cuál sería la entonces la dosificación recomendada para combinaciones de Acetaminofén y cafeína?

Lo anterior teniendo en cuenta:

1. En el acta 03 de 2014 publicada por la SEMPB en su numeral 3.6.1. se emitió un informe de seguridad sobre el acetaminofén.
 2. En dicho numeral la sala recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo acetaminofén con el fin de que se ajuste a lo siguiente:
- Todos los productos que contengan como principio activo único acetaminofén como analgésico, no deben exceder la concentración de 500mg del mismo.
 - Todos los productos que contengan acetaminofén en combinación con analgésicos (narcóticos y no narcóticos), Antiinflamatorios no esteroides y

antiespasmódicos, no deben exceder la concentración de 325mg de acetaminofén.

- Las asociaciones de acetaminofén para el tratamiento del resfriado común como único analgésico no deben exceder la concentración de 500mg del acetaminofén.
 - El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40mg/kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10mg/kg por toma. La anterior información debe ser reportada en las etiquetas del producto y las promociones y publicidad de los mismos, no deben insinuar dosis que superen las recomendadas.
3. En el mercado existen productos en combinación de acetaminofén con “potencializador” (Cafeína) que, si bien parecían no estar contemplados dentro de los alcances del concepto de la Comisión Revisora, para los cuales existen dudas sobre la aplicación o no de lo expresado en el concepto, enfocado en mantener dosificaciones que minimicen riesgos a los pacientes y eviten llevar al mal uso del principio activo acetaminofén, por tanto es necesario que la Comisión se pronuncie al respecto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., los productos con cafeína no deben superar la concentración de acetaminofén en 500 mg, ni en la dosificación exceder los 500 mg por toma.

Adicionalmente, la Sala informa que este producto en específico no se debe reformular.

3.11.5. HEPARINA

Radicado : 15084415
Fecha : 14/08/2015
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora que el producto Heparina sódica, solución inyectable, para la

evaluación regulatoria sea clasificado como un producto no biológico, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

Las agencias de aprobación de medicamentos más desarrolladas del mundo, como la FDA (Food and Drug Administration), la EMEA (European Agency for the Evaluation of medicinal Products) y la OMS, han emitido numerosas declaraciones y guías de orientación para la aprobación de la intercambiabilidad terapéutica, tanto para sus propios países como para los países con menor desarrollo farmacológico. En aquellos países que han suscrito los acuerdos de la OMS referentes a la fabricación de genéricos para la intercambiabilidad, las autoridades exigirán, además de los antecedentes bibliográficos, pruebas de biodisponibilidad para demostrar bioequivalencia con el original o bien, si las circunstancias lo ameritan, estudios clínicos, farmacodinámicos o pruebas fisicoquímicas, dependiendo de la naturaleza de la droga y de la forma farmacéutica que tendrán los futuros genéricos y así garantizar que posean la misma seguridad y eficacia que el medicamento original. Al respecto, en 1984 el congreso norteamericano estipuló que los genéricos bioequivalentes producen similar seguridad y eficacia que el innovador y tienen beneficio económico.

Heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena lineal, llamados glicosaminoglicanos que tiene propiedades anticoagulantes, ya que inhibe la reacciones que produce la coagulación de la sangre y la formación de coágulo de fibrina tanto in vitro como in vivo.

Se debe considerar que este tipo de productos existen actualmente genéricos intercambiables, dado que sus composiciones en rigor han sido totalmente dilucidadas, se han caracterizado por métodos fisicoquímicos y la relación entre las propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica puede ser definida, así que los productos que se ofrecen tienen similar composición química al innovador, y que por lo tanto, no se debe cuestionar la intercambiabilidad de estos sobre la base de estudios clínicos para demostrar su seguridad y eficacia.

De acuerdo con el concepto dado en el acta 27 de 2014, así mismo atendiendo los conceptos emitidos según actas 56 de 2011, numeral 3.12.11 y 25 de 2012, numeral 3.12.10.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta los métodos de obtención y su naturaleza considera que el producto de la referencia debe seguir siendo considerado como un producto biológico.

3.11.6. EUTIROX

Expediente : 32602
Radicado : 15080637
Fecha : 04/08/2015
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora llamar a revisión de oficio al expediente de la referencia, en el sentido de que las especificaciones de calidad y metodológicas analíticas aprobadas cuando se otorgó el registro sanitario no están actualizadas, de acuerdo a los resultados obtenidos en el desarrollo del programa de muestra a la calidad vigencia 2013, de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos en el que se presentaron resultados no conformes.

Lo anterior, por cuanto:

1. El Decreto 677 de 1995 dispone en su Artículo 100:

“Del objeto de la revisión. El Invima podrá ordenar en cualquier momento la revisión de un producto amparado por registro sanitario, con el fin de:

- a) Determinar si el producto y su comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y a las disposiciones sobre la materia.
- b) Actualizar las especificaciones y metodologías analíticas aprobadas en los registros, de acuerdo con los avances científicos y tecnológicos que se presenten en el campo de los medicamentos y los demás productos objeto de este Decreto, cuando éstos avances deban adoptarse inmediatamente.”

2. El Decreto 019 de 2012 en su Artículo 130 dispone:

“Control de calidad de medicamentos en pos comercialización: para el control y vigilancia de los medicamentos que se comercialicen en el país, la autoridad sanitaria competente, empleará la farmacopea con la cual se concedió el registro sanitario, siempre en su última edición vigente.
Parágrafo. En caso de validación de técnicas analíticas, los resultados concluyentes corresponderán a los que se ajusten a las especificaciones

de las farmacopeas oficialmente adoptadas en el país de su edición vigente”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Eutirox, con número de expediente: 32602, con el fin de verificar que las condiciones de comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario.

3.11.7. CONCEPTO: Revisada la situación del producto Tiosulfato de Sodio (Hiposulfito de sodio): Indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida de un grupo de pacientes, baja accesibilidad, no encontrarse en investigación clínica y no contar con sustitutos en el mercado, se evidencia que el producto solicitado cumple con los criterios del Decreto 481/2004 como Medicamento Vital no disponible.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye en el listado de Medicamentos Vitales No disponibles el Tiosulfato de Sodio (Hiposulfito de sodio) en Solución inyectable 2,5 g/10 mL y 5 g/10 mL únicamente con la siguiente indicación: Coadyuvante en el manejo de Intoxicación por cianuro después de la administración de nitrito de sodio

Norma farmacológica 20.0.0.0.N10.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. MENVEO®

Expediente : 20018959
Radicado : 2014140274

El grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.11., ya que el interesado en el formato solo solicita Inserto versión Septiembre 2014 y es lo que se aprueba mediante esta acta, sin embargo en una carta allegada (folio 14) se solicita aprobación del inserto e Información sucinta septiembre 2014. Estos documentos se

encuentran en el Radicado 2014140274(Inserto folio 29-53 e Información sucinta folio 54-67). Se solicita a la Sala se pronuncie respecto a la Información sucinta septiembre 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.11., en el sentido de solicitar al interesado que allegue la información sucinta completa ya que se referencian tablas que no se encuentran en dicho documento.

**3.12.2. ONDANSETRON 8 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN
ONDANSETRON 4 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN**

Expediente : 20082646
Radicado : 2014120519

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.2.1., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para los productos de la referencia es 8.1.3.0.N10.

**3.12.3. INMUNOGLOBULINA HUMANA (al menos 98% es inmunoglobulina G)
100mg**

Radicado : 15082470
Fecha : 10/08/2015
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el acta 24 de 2014, numeral 3.4.11.

Lo anterior teniendo en cuenta que en dicho concepto en cuanto al llamado a revisión de oficio se entiende que este debe aplicarse a los productos en solución para inyección que contengan por cada mililitro 100mg de inmunoglobulina humana (al menos 98% es unmunoglobulina G).

Sin embargo una vez revisada la base de datos de inmunoglobulinas aprobadas por el instituto, surgen las siguientes dudas:

- Debe aplicarse a otras formas farmacéuticas con la misma concentración, por ejemplo: Solución para irrigación, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, solución para infusión o perfusión?
- Debe aplicarse a otras concentraciones de inmunoglobulina humana, por ejemplo se encuentran desde el rango de 20 a 200mg por mL?
- Si el propósito es que las inmunoglobulinas derivadas del plasma humano ajusten sus contraindicaciones, precauciones y advertencias, los siguientes productos también deben ser llamados a revisión de oficio?

PRINCIPIO ACTIVO	RANGO DE CONCENTRACIONES
Proteínas Plasmáticas Humanas (de las cuales como mínimo el 95% de inmunoglobulinas G)	20-50mg/mL
Inmunoglobulina humana equivalente a un contenido mínimo de inmunoglobulina Anti-D RHO	100-300mcg/mL
Proteína de plasma humano del cual inmunoglobulina humana es mayor o igual al 90% con anticuerpos ANTI HBS	50-500U / Vial
Proteína Humana de los cuales inmunoglobulina G (IGG) es igual o mayor de 90% con anticuerpos contra la toxina tetánica.	250UI
Proteína de plasma Humano de la cual inmunoglobulina G (IGG) mayor o igual al 90% con anticuerpos contra Citomegalovirus	50-500UI
Proteínas de Inmunoglobulina humana con potencia Antirrabica	300UI/vial
Inmunoglobulina Humana Inactivada (parten de plasma de donantes inmunizados con la vacuna de Hepatitis B)	50mg/mL

- Inmunoglobulinas obtenidas no solo de plasma humano aplica el llamado a revisión de oficio?, por ejemplo:
 - Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos cuyo origen es a partir de una solución de IgG de ratones inmunizados con suspensión de timocitos humanos.
 - Fragmentos F(AB')₂ de inmunoglobulinas tetánicas ó inmunoglobulina antitimocítica equina cuyo origen es por fraccionamiento del plasma de caballos inmunizados con toxina.
 - Inmunoglobulinas específicas neutralizantes del veneno del género crotalus cuyo origen es sangre de equinos inmunizados con veneno de serpientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.4.11., en el sentido de 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 mediante el acta mencionada.

3.12.4. EPAMIN

Expediente : 24335
 Radicado : 15084430/2015048731
 Fecha : 14/08/2015
 Interesado : Pfizer S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el acta No. 12 de 2015, numeral 3.4.16, en el sentido de que se pronuncie acerca de la aprobación de:

La IPP basada en CDS versión 9.0 de abril 23 de 2014, el cual contiene la información solicitada en acta 22 de 2014, numeral 3.12.21.

El inserto basado en CDS versión 9.0 de abril 23 de 2014, el cual contiene la información solicitada en acta 12 de 2014, numeral 3.6.1. y acta 22 de 2014, numeral 3.12.21.

Lo anterior, de acuerdo a lo solicitado mediante radicado No. 2015048731 de 21/04/2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.4.16., en el sentido de recomendar aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de abril 23 de 2014 y el inserto basado en CDS versión 9.0 de abril 23 de 2014.

Adicionalmente la Sala informa que las Advertencias y precauciones especiales de utilización son las siguientes:

Advertencias y precauciones especiales de utilización:

Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales:

La fenitoína no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa.

La fenitoína debe ser usada con precaución en pacientes hipotensos y con insuficiencia miocárdica severa.

La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del *status epilepticus*, ya que no es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoína dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del *status epilepticus* se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoína cuando se administra intramuscularmente.

Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un *status epilepticus*. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica alternativa, la implementación debe ser gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento se podría deber a una disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes negros.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Suicidio:

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con Anti-epilépticos para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína

3.12.5. EPAMIN 100 mg CAPSULAS EPAMIN SUSPENSIÓN

Expediente : 30051-20040082
Radicado : 2015048733-2015048734-15084431
Fecha : 2015/04/21
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración de manera que figure el radicado correcto por medio del cual se solicitó la aprobación de la IPP basada en CDS versión 9.0 de Abril 23 de 2014 ajustada, el inserto versión 9.0 de Abril 23 de 2014 y las contraindicaciones y advertencias para el producto de la referencia, siendo los correcto 2015048734 y no como allí aparece.

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

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.4.4., en el sentido de indicar que el radicado correcto es 2015048734 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.6. RADICADO 15048927

Fecha : 15/05/2015
Interesado : Allergan de Colombia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.10.2., en el sentido de indicar que la consulta fue realizada en forma general para todos los productos que contiene Toxina Botulínica Tipo A, por tanto se solicita:

Corregir la respuesta emitida por el INVIMA teniendo en cuenta que la consulta no fue realizada para un producto en particular.

Dar respuesta a los siguientes interrogantes de acuerdo a los fundamentos técnicos y científicos aplicables a productos biológicos

- Cuál es el criterio que está utilizando la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para extrapolar las indicaciones de la toxina botulínica tipo A marca Botox® (innovador), a las otras toxinas botulínicas tipo A que han ingresado al mercado Colombiano.
- Si la expedición del Registro sanitario puede dar la seguridad que la inmunogenicidad derivada y la eficacia en las diferentes toxinas botulínicas tipo A aprobadas en Colombia, es la misma en todas las indicaciones teniendo en cuenta que los mecanismos de acción de las enfermedades son diferentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara:

- Cuál es el criterio que está utilizando la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para extrapolar las indicaciones de la toxina botulínica tipo A marca Botox® (innovador), a las otras toxinas botulínicas tipo A que han ingresado al mercado Colombiano.

Rta/ 1. Con base en la biosimilaridad de los productos, de acuerdo a su estructura molecular, su potencia, presencia de contaminantes y caracterización de los mismos, 2. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción en las diferentes indicaciones, 3. La información preclínica y clínica allegada por los interesados.

- Si la expedición del Registro sanitario puede dar la seguridad que la inmunogenicidad derivada y la eficacia en las diferentes toxinas botulínicas tipo A aprobadas en Colombia, es la misma en todas las indicaciones teniendo en cuenta que los mecanismos de acción de las enfermedades son diferentes.

Rta/ La Sala para todos los productos estudiados analiza toda la información presentada que permita concluir sobre el balance riesgo/beneficio, incluyendo la inmunogenicidad, para asegurar mas allá de toda duda razonable la utilidad y seguridad de los productos.

Sin embargo, la Sala Siempre estará atenta a estudiar la información científica-técnica robusta que pudiera llevar a reevaluar los conceptos emitidos.

3.12.7. SUPRANE (DESFLURANO USP)

Expediente : 201181
Radicado : 2015052375

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2015 primera parte, numeral 3.14.1., en el sentido de indicar que el Radicado correcto es 2015052375 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.8. JALRA® M 50 mg/ 500 mg TABLETAS JALRA® M 50 mg/850 mg TABLETAS JALRA® M 50 mg/1000 mg TABLETAS

Expediente : 20011696 / 20005971 / 20005970
Radicado : 2015039993 - 2015039994- 2015039995

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2015,

numeral 3.1.9.2., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Modificación en contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0684-s y declaración succincta versión 2014-PSB/GLC-0684-s.

Nueva Dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Puede que sea necesario ajustar la dosis de Jalra® M en los pacientes con disfunción renal y depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min (ello puede estimarse a partir de la concentración sérica de creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra® M está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min

Disfunción hepática

No se recomienda la administración de Jalra® M a pacientes con signos analíticos o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluye a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal antes del tratamiento.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Jalra® M en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal, y dado que la función renal tiende a disminuir con la edad, ésta debe ser objeto de una supervisión regular en los ancianos tratados con Jalra® M. La posología de Jalra® M debe ajustarse según la función renal en los pacientes ancianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



Jalra® M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal

Jalra® M está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® M está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Jalra® M está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Precauciones y advertencias

Clorhidrato de metformina

Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Jalra® M debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de Jalra® M se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

3.12.9. VALSARTAN 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

**VALSARTAN 80 mg TABLETAS RECUBIERTAS
VALSARTAN 160 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20088765/20088770/20088774
Radicado : 2015012280/2015012289/2015012297

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos emitidos mediante Acta No. 16 de 2015, numerales 3.13.45., 3.13.44., y 3.13.52., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión 01 Enero 2015, para los productos de la referencia.

**3.12.10. B-CORT® 50
B-CORT® 200 AEROSOL**

Expediente : 9716 /19906224
Radicado : 2014133798

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.9.7., en el sentido de recomendar aprobar para los productos B-CORT® 50 expediente 9716 y B-CORT® 200 AEROSOL expediente 19906224 los siguientes puntos, únicamente así:

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.

3.12.11. VALCOTE "I.V." ACIDO VALPROICO 500 mg/5 mL

Expediente : 224609
Radicado : 2015063818

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.3.6., en el sentido de indicar que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas.

**3.12.12. NITROGLICERINA EN DEXTROSA AL 5%
NITROGLICERINA EN DEXTROSA AL 5% 50mg/250mL**

Expediente : 55011 / 55012
Radicado : 2014101018 / 2014101020/2015069225

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2015, numeral 3.13.20, en el sentido de recomendar aprobar la modificación de las contraindicaciones para los productos de la referencia, las cuales figuraran en adelante:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los nitritos, anemia severa, presión intracraneal o intraocular aumentada.

La inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% está contraindicada en pacientes que sean alérgicos a ella.

En pacientes con taponamiento pericárdico, cardiomiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva, el gasto cardiaco depende el venoso retorno. La nitroglicerina intravenosa está contraindicada en pacientes con estas patologías.

Las soluciones con dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos derivados del maíz.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando ciertos fármacos para la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) como el sildenafil, el tadalafil o el vardenafil. El uso simultáneo puede causar hipotensión severa, síncope o isquemia del miocardio

**3.12.13. NIQUITIN 4 mg COMPRIMIDOS
NIQUITIN 2 mg COMPRIMIDOS (LOZENGES)**

Expediente: 19964128/19964127
Radicado: 2015019839/2015019838

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2015, numeral 3.4.16, en el sentido de recomendar aprobar la “Información para incluir en Textos y/o etiquetas Versión 06 (Febrero de 2015) GDS V 5.0” allegada por el interesado para el producto de la referencia.

**3.12.13. OGASTRO 15 mg LANSOPRAZOL
OGASTRO 30 mg**

Expediente : 213290 / 52975
Radicado : 2015017906 / 2015017905

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2015, numeral 3.13.10, en el sentido de recomendar aprobar la modificación de las precauciones y advertencias del producto quedando en adelante:

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

Fractura ósea: La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede asociarse con aumento del riesgo de fracturas de la cadera, la muñeca o la columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se vio incrementado en pacientes que recibían altas dosis, definidas como dosis múltiples diarias, y terapia de IBPs a largo plazo (un año o más).

Clostridium difficile: La terapia de IBP puede asociarse con riesgo incrementado de infección por *Clostridium difficile*.

Hipomagnesemia: Rara vez ha sido reportada en pacientes tratados con IBPs durante por lo menos tres meses (en la mayoría de los casos se observó después de un año de tratamiento). Los efectos adversos serios incluyen tétanos, arritmias y convulsiones.

Este medicamento debe ser administrado con precaución a los pacientes con disfunción hepática severa.

Inhibidores de la proteasa en pacientes con VIH: La coadministración de lansoprazol no se recomienda con los inhibidores de la proteasa del VIH, cuya absorción es dependiente del pH ácido intragástrico tal como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexate: El uso concomitante con metotrexate en altas dosis puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexate y/o su metabolito, conduciendo posiblemente a intoxicación por metotrexate.

La respuesta sintomática al lansoprazol no descarta la presencia de cáncer gástrico.

Adicionalmente la Sala aclara que la versión de la información para prescribir que se recomienda aprobar es la versión Solid 1000297440 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.13. ISENTRESS® GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN 100 mg

Expediente : 20082552
Radicado : 2014119595/2015041558

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 19 de 2015 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.5.2., en el sentido de corregir las contraindicaciones, siendo lo correcto: "Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente del producto", y no como aparece en el Acta mencionada.

Adicionalmente se corrige el literal dosificación y grupo etario el cual queda de la siguiente manera:

Dosificación y Grupo Etario:

Isentress® está disponible como una formulación de tableta de 400mg, como una formulación de tableta masticable en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg; y como gránulos para suspensión oral (sachet de uso único de 100 mg).

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables ó los gránulos para suspensión por la tableta de 400 mg. La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

- De 12 años y mayores de 12 años: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.
- De 6 a menores de 12 años (2 Opciones de dosificación):
 - Una tableta de 400 mg administrada por vía oral dos veces al día (Si pesa al menos 25 kg)
 - Tabletas masticables: Según el peso corporal para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.
- De 2 a menos de 6 años:

- **Tabletas masticables:** Según el peso, para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Tabletas masticables en pacientes pediátricos de 2 a menores de 12 años de edad

Peso (Kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
10 a < 14	75 mg dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20	100 mg dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

* La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6 mg/Kg dos veces al día.

Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

- **De 4 semanas de edad a menos de 2 años:**
 - **Gránulos para suspensión:** basado en el peso, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 2.
 - Cada sachet de uso único contiene 100 mg de raltegravir el cual se suspende en 5mL de agua para obtener una concentración final de 20 mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la mezcla. Para más detalles acerca de la preparación y administración de la suspensión.
 - Los pacientes pueden recibir la administración de la formulación de los gránulos para suspensión más allá del segundo cumpleaños hasta que ellos tengan un peso de 20 Kg. Niños de 2 años y mayores pueden ser intercambiados a las tabletas masticables; referirse a la Tabla 1 para ver la dosis adecuada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Gránulos para suspensión en pacientes pediátricos de 4 semanas de edad a menores de 2 años de edad

Peso (Kg)	Dosis	Volumen de Suspensión a ser administrado
-----------	-------	--

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

3.0 a < 3.7	20 mg dos veces al día	1 mL dos veces al día
3.7 a < 4.6	25 mg dos veces al día	1.25 mL dos veces al día
4.6 a < 6.0	30 mg dos veces al día	1.5 mL dos veces al día
6.0 a < 7.6	40 mg dos veces al día	2 mL dos veces al día
7.6 a < 9.1	50 mg dos veces al día	2.5 mL dos veces al día
9.1 a < 11.6	60 mg dos veces al día	3 mL dos veces al día
11.6 a < 14.0	80 mg dos veces al día	4 mL dos veces al día
14.0 a < 20.0	100 mg dos veces al día	5 mL dos veces al día

* La recomendación de la dosis según el peso corporal para los gránulos para suspensión está basada en aproximadamente una dosis de 6 mg/Kg dos veces al día.

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

Expediente : 20084464
Radicado : 2014141609/2015073034

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.3.6., en el sentido de corregir composición, siendo lo correcto: "Cada jeringa prellenada con 0,5 mL de solución inyectable contiene peginterferon beta-1a 63 µg, 94 µg o 125 µg.", y no como aparece en el Acta mencionada.

Así mismo complementa el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.3.6., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica es 19.18.0.0.N100

3.12.15. CUROSURF

Expediente : 19906076
Radicado : 2015056009

CONCEPTO: La Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.3.6., en el sentido de indicar que la vía de administración es vía intratraqueal y no como aparece en el acta mencionada

3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

3.16.1. AMIODARONA

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Amiodarona Clorhidrato en Solución inyectable 50mg/ml y tableta 200 mg

Indicaciones: Taquiarritmias supraventriculares, nodales y ventriculares, síndrome de wolff-parkinson White.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a yodo, Amiodarona o cualquiera de sus componentes. Bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular idiopático o secundario, bloqueo aurículo-ventricular, enfermedad del nodo sinusal (riesgo de paro sinusal), trastorno de la conducción auriculoventricular grave. Trastornos de la conducción. Colapso circulatorio, hipotensión arterial grave. Trastornos tiroideos y embarazo. Contiene alcohol bencílico por lo que está contraindicado en neonatos y niños hasta los 3 años de edad

Precauciones y advertencias: La Amiodarona hace parte de los inhibidores débiles del CYP3A4, por lo que se debe tener precauciones en el metabolismo de ciertos medicamentos como Lomitapide, antirretrovirales, etc. Durante el tratamiento se debe evitar la exposición a los rayos solares.

La vía intravenosa se empleara cuando sea necesaria una respuesta rápida. Debe utilizarse en unidades con medios adecuados para la monitorización cardiaca y reanimación cardiopulmonar.

Trastornos cardiacos: La Amiodarona induce cambios en el electrocardiograma talas como prolongación del QT (relacionada con repolarización prolongada) con posible formación de ondas U, sin embargo estos cambios no reflejan toxicidad. En pacientes de edad avanzada la frecuencia cardiaca puede disminuir de manera marcada. El tratamiento debe ser interrumpido en caso de inicio de bloqueo cardiaco (bloqueo auriculoventricular de 2 do o 3er grado, bloqueo sinoauricular o bifasicular).

Efectos proarrítmicos: Se han notificado nuevos episodios de arritmias o empeoramiento, con desenlace mortal en algunos casos. En estos casos se debe evaluar la retirada de la Amiodarona, se debe evaluar una posible falta de eficacia del medicamento. Los episodios proarrítmicos son raros y ocurren en contexto de factores que prolongan el intervalo QT como: interacciones medicamentosas, trastornos hidroelectrolitos. Amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.

Hipertiroidismo: Durante el tratamiento con Amiodarona se puede producir hipertiroidismo, incluso varios meses después de suspender el tratamiento. Síntomas clínicos leves como, pérdida de peso, arritmia, angina, insuficiencia cardíaca congestiva aparecen. El descenso de los valores de TSH ultrasensible en suero confirma el diagnóstico. En este caso debe suspenderse el tratamiento. La función tiroidea se normaliza en pocos meses de suspendido. Los casos graves con presentación de tirotoxicosis, en ocasiones mortal, requiere tratamiento de emergencia, y debe instaurarse de forma individual.

La Amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina y puede provocar cambios bioquímicos aislados en pacientes eutiroides, no se requiere suspender el medicamento. Debe sospecharse hipotiroidismo si aparecen los siguientes signos clínicos: aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la actividad bradicardia excesiva. El diagnóstico se confirma por un incremento de TSH sérico. La función tiroidea se normaliza tres meses después de suspendido el medicamento. En caso de situaciones que amenazan con la vida, se puede administrar en combinación con L-tiroxina, ajustada de acuerdo a los niveles de TSH.

Trastornos pulmonares: Neumonitis intersticial: puede iniciar con disnea o tos no productiva, relacionada con toxicidad pulmonar. En raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con Amiodarona. En pacientes que desarrollan disnea de esfuerzo aislada o asociada al deterioro del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre) se debe realizar una radiografía de tórax. Después de suspendido el medicamento, la neumonitis es reversible (3 a 4 semanas), en algunos casos se debe considerar terapia con corticoides.

Trastornos hepáticos: pueden aparecer alteraciones hepáticas agudas después de la administración de Amiodarona iv u oral, en ocasiones mortal. Se debe reducir la dosis e interrumpir si el aumento de transaminasas excede tres veces los valores normales. Los signos clínicos pueden ser mínimos (hepatomegalia,

transaminasas aumentadas 5 veces por encima de los normales y reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Trastornos neuromusculares: Puede inducir neuropatía sensoromotora periférica y/o miopatía. La recuperación puede ser completa en unos meses, puede no ser completa.

Trastornos oculares: Visión borrosa o disminución de la visión, neuropatía óptica y/o neuritis óptica, se debe suspender el tratamiento por una posible progresión a ceguera.

Reacciones bullosas graves: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Se debe interrumpir el tratamiento.

Se debe realizar monitorización previamente en todos los casos anteriores, durante y después de iniciado el tratamiento con Amiodarona.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido seguridad ni eficacia. No se recomienda su administración.

Anestesia: se debe advertir al anestesista que el paciente está tomando Amiodarona.

Trastornos electrolíticos: la hipocalcemia puede modificar los efectos de la Amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de torsades de pointes. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar tratamiento con Amiodarona.

Lactosa: El medicamento contiene lactosa monohidrato. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Dosificación:

Perfusión intravenosa:

Inicial: 5 mg / kg de peso administrada en 250 ml de dextrosa al 5 % exclusivamente, administrado en 8n periodo de 20 minutos a 2 horas. La perfusión puede repetirse de 2 a 3 veces en 24 horas. Se debe ajustar la velocidad de la perfusión según la respuesta clínica.

La acción se manifiesta desde los primeros minutos y va disminuyendo paulatinamente, por lo que debe instaurarse una perfusión de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento: de 10 a 20 mg / kg de peso en 24 horas (generalmente de 600 a 800 mg/24 horas, dosis máxima 1200 mg / 24 horas, en 250 ml de dextrosa al 5 % durante varios días. Tomar el relevo de la administración oral desde el primer día de perfusión.

Inyección intravenosa:

Dosis de 5 mg/kg de peso. La duración debe ser superior a 3 minutos. No debe mezclarse con otras preparaciones en la misma jeringa.

Resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación:

Dosis inicial IV de 300 mg(o 5mg/kg de peso) diluidos en 20 ml de dextrosa al 5 % e inyectados rápidamente. Se debe tener en cuenta una dosis IV adicional de 150 mg (o 2.5 mg/kg de peso) si la fibrilación ventricular persiste.

Población pediátrica: no se ha establecido seguridad ni eficacia en niños.

Debido a la presencia de alcohol bencílico, la administración intravenosa de Amiodarona está contraindicada en neonatos (menores de 1 mes de edad y niños hasta los 3 años.

Posología: Amiodarona tabletas

Tratamiento inicial de estabilización:

3 comprimidos (600 mg) al día durante 8-10 días.

Tratamiento: se debe reducir en función de la respuesta de cada paciente: medio comprimido a 2 comprimidos al día (100 - 400 mg). La vida media de Amiodarona es prolongada por lo que el tratamiento se puede realizar en días alternos o descansar 2 días a la semana.

Reacciones adversas:

Toxicidad cardíaca, pulmonar, hepática de forma frecuente, relacionada con las dosis.

Frecuentes: Bradicardia moderada. Reacciones en el lugar de la inyección: dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infección cambios de pigmentación. Disminución de la presión sanguínea, moderada y transitoria. Hipotensión grave o colapso después de sobredosis o inyección demasiado rápida.

Frecuencia no conocida: Neutropenia, Agranulocitosis. Torsade de pointes. Hipertiroidismo. Pancreatitis. Edema angioneurótico (edema de quincke). Dolor de espalda. Estado de confusión y delirio, alucinaciones. Disminución de la libido. Urticaria, eczema, reacciones cutáneas graves, mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa y reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Muy raras: bradicardia acusada, Paro sinusal (interrupción de Amiodarona), especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y /o pacientes de edad avanzada. Inicio o empeoramiento de arritmias, seguido de paro cardíaco. Náuseas. Elevación aislada y moderada de transaminasas en suero, al inicio de la terapia. Pueden volver a la normalidad con la reducción de la dosis. Trastornos hepáticos agudos con elevación de transaminasas séricas y/o ictericia, incluyendo insuficiencia hepática, en ocasiones con desenlace mortal.

Shock anafiláctico. Hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebro). Dolor de cabeza. Neumonitis intersticial. Complicaciones respiratorias graves (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto) en ocasiones mortales. Broncoespasmo y/o apnea en caso de insuficiencia respiratoria grave, principalmente en pacientes asmáticos. Sudoración, sofocos.

Interacciones:

Asociación con medicamentos o alteraciones metabólicas que puedan inducir “torsade de pointes” (ej. Drogas antiarrítmicas, que prolongan la repolarización ventricular, medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, antibióticos (macrólidos, imidazoles), antihistamínicos (terfenadina, astemizol), antidepresivos (fenotiazinas: clorpromazina, tioridazina), imipraminas, amitriptilina), tetracíclicos (haloperidol), antagonistas colinérgicos (cisapride, insecticidas organofosforados), antagonistas o inhibidores de los receptores serotoninérgicos, diuréticos, inotrópicos, citratos, bradiarritmias marcadas o disturbios hidroelectrolíticos, hipokalemia, hipomagnesemia, desnutrición, anomalías metabólicas, daño del sistema nervioso: hemorragias, hematomas, vasodilatadores).

Condición de venta: Bajo fórmula facultativa.

3.16.2. ATROPINA SULFATO

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Atropina sulfato 1% Solución oftálmica.

Indicaciones: Midriático, ciclopléjico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, Glaucoma de ángulo estrecho.

Precauciones y advertencias:

Su uso es tópico, no para inyección. Utilizar con extrema precaución en niños y adulto mayor. Evitar el uso excesivo. Para evitar la absorción sistémica se recomienda comprimir los conductos lacrimales por 2 o 3 minutos después de aplicado el medicamento. Atropina puede inducir glaucoma de ángulo cerrado, se debe diagnosticar previamente.

Evitar el uso de maquinaria pesada o conducción durante el tratamiento. Se debe tener precaución con pacientes con enfermedades pulmonares, hipertiroidismo, enfermedad coronaria, Isquemia aguda del miocardio, taquiarritmia, taquicardia, hipertensión. Puede generar compromiso cardíaco.

Dosificación:

1 gota en el ojo que requiere el procedimiento, evitando la sobredosificación. Deseche la porción no utilizada. Puede ser utilizado durante la cirugía ocular.

Reacciones adversas:

Leves: taquiarritmia, constipación, visión borrosa fotofobia. Serias: disrritmia cardíaca, reacciones de hipersensibilidad, coma, aumento de la presión intraocular, depresión respiratoria. El uso prolongado puede producir irritación característica de conjuntivitis folicular, congestión vascular, edema, exudado, y dermatitis eccematosa. Se puede presentar hipotensión con depresión respiratoria progresiva. Se ha reportado coma y muerte en niños. Se puede aumentar la presión intraocular en paciente con glaucoma de ángulo abierto. Puede presentarse fotofobia en pupilas dilatadas. Disminuir el lagrimeo puede agravar la condición de ojo seco.

Interacciones:

El uso concomitante con productos derivados de la morfina pueden aumentar el riesgo de íleo paralítico, riesgo de depresión respiratoria y retención urinaria. El uso concomitante con Donezepilo (utilizado en la enfermedad de Alzheimer) y bupropion puede reducir el efecto. El uso de Belladona en manejo conjunto puede aumentar la actividad anticolinérgica. Con el uso de Cisapride puede disminuir la eficacia.

Condición de venta: Bajo fórmula médica

3.16.3. IRBESARTAN

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo irbesartan en Tabletas: 75, 150, 300mg.

Indicaciones: Medicamento alternativo en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (P.ej.: diuréticos tiazídicos, agentes beta bloqueador, bloqueador de los canales de calcio de acción prolongada). Útil como coadyuvante en la protección renal en pacientes con diabetes tipo II.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes que son hipersensibles al Irbesartan o a cualquier componente de su formulación. Menores de 18 años. Embarazo y lactancia. Está contraindicado el uso concomitante con Aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a grave ($\text{TGF} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$)

Precauciones y advertencias:

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

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas, diarrea o vomito puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones deben corregirse antes de la administración de Irbesartan.

Hipertensión renovascular: en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionando con medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona existe mayor riesgo de hipotensión grave o insuficiencia renal.

Insuficiencia renal leve y trasplante renal: se recomienda control periódico de potasio, creatinina. No hay experiencia en la administración en pacientes trasplantados.

Paciente con diabetes mellitus II y nefropatía avanzada se presentaron eventos renales y cardiovasculares en mujeres y sujetos de raza diferente a caucásica.

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

Hiperkalemia: existe riesgo de aumento sérico del potasio, por lo que se debe contar con seguimiento estricto del potasio.

Litio: no se recomienda.

Estenosis de la válvula aortica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: administrar vasodilatadores con precaución.

Hiperaldosteronismo primario: Por lo general los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a los medicamentos antihipertensivos inhibidores del sistema rena-angiotensina. No se recomienda.

Perdida del tono vascular: pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, enfermedad renal incluyendo estenosis de la arteria renal. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina II, se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria, o en raras ocasiones a insuficiencia renal aguda.

En pacientes cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto o accidente cerebrovascular.

Se ha observado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de la angiotensina son menos efectivas en la reducción de la presión arterial en individuos afro descendientes.

Este medicamento contiene lactosa.

No se recomienda el uso de los ARA II durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre. Al diagnosticarse un embarazo debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente el tratamiento con los ARAII.

Dado el riesgo de feto toxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) por lo que en caso de exposición se debe realizar pruebas de ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los lactantes previamente expuestos deben ser monitorizados previniendo la hipotensión.

Lactancia: no se ha demostrado seguridad durante la lactancia por lo que no se recomienda. Fertilidad: no se evidencia efecto en la fertilidad en ratas ni su descendencia, incluso a niveles tóxicos. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que se puede presentar mareo o fatiga.

Dosificación:

Dosis inicial y de mantenimiento 150 mg al día. Hasta 300 mg en pacientes con hipertensión arterial no controlada. En compuestos, 150 mg con otros agentes antihipertensivos o diuréticos. En pacientes con diabetes mellitus tipo II se recomienda la misma dosificación.

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis. En pacientes en hemodiálisis se debe iniciar con una dosis más baja (75mg).

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar dosis en insuficiencia hepática leve a moderada. No hay información en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Reacciones adversas: Ensayos clínicos: pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria y función renal normal, presentaron hipotensión ortostática y mareo ortostático (poco frecuentes).

En postcomercialización:

Muy frecuentes: hiperkalemia, más frecuente en los pacientes diabéticos, en aumento con nefropatía diabética.

Frecuentes: Mareo, mareo ortostático, hipotensión ortostática, náuseas, vómito, dolor musculoesquelético, fatiga, incrementos significativos de creatina-cinasa plasmática.

Poco frecuentes: taquicardia, rubor, diarrea, dispepsia/pirosis, ictericia, disfunción sexual, dolor torácico.

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad como angioedema, rash y urticaria, hiperkalemia, vértigo, cefalea, tinnitus.

Interacciones: El tratamiento previo con dosis elevadas de diurético puede causar depleción del volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento.

No se recomienda el uso concomitante con ahorradores de potasio, o implementos que contengan potasio, ya que incrementa el riesgo de hiperkalemia. Se recomienda control continuo de potasio sérico.

Litio: durante la administración conjunta se han descrito incrementos reversibles de las concentraciones séricas de litio y efectos tóxicos. Por lo tanto el uso concomitante no está recomendado. En caso de ser necesario el uso se recomienda control riguroso de los niveles de litio.

Antiinflamatorios no esteroideos: en el uso concomitante con antagonistas II se puede presentar atenuación del efecto antihipertensivo. En un uso adicional con inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina, se puede presentar insuficiencia renal aguda, y aumento del potasio sérico, con mayor riesgo en pacientes con compromiso renal previo y de edad avanzada, deshidratados. Se debe monitorizar la función renal antes y durante el tratamiento.

No se modificó la farmacocinética ni farmacodinamia de la warfarina ni la digoxina en manejo conjunto con Irbesartan.

Condición de venta: Bajo fórmula facultativa.

3.16.4. NATAMICINA

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo natamicina 5 %, suspensión oftálmica.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la blefaritis, conjuntivitis y queratitis micótica causadas por hongos sensibles a Natamicina. Se debe determinar el tipo de hongo por diagnóstico clínico y de laboratorio, incluyendo raspados corneales y respuesta a fármacos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento debe hacerse por lo menos dos veces semanales control médico. Solo para uso tópico oftálmico, no para inyección. La falla en el tratamiento después del uso de Natamicina por 7 a 10 días sugiere que el organismo no es susceptible a Natamicina. Para esto requiere de seguimiento clínico y laboratorios adicionales.

Se puede presentar adherencia de la suspensión en zonas de ulceración epitelial o incluso la retención de la suspensión en el fondo de saco. No se han realizado estudios que evalúen la carcinogénesis, mutagénesis o alteración en la fertilidad.

Embarazo: Categoría C. no se ha establecido la seguridad-efectividad en mujeres embarazadas, ni animales. Su uso no se recomienda en embarazo, solo si es estrictamente necesario. No se ha establecido seguridad en la lactancia, no se recomienda su uso.

Dosificación:

Agitar antes de usar. Dosis inicial recomendada: Aplicar una gota de Natamicina en el saco conjuntival en intervalos de 1 hora o 2 horas. La frecuencia se puede reducir 6 a 8 veces al día después de los primeros 3 a 4 días. La terapia debe continuar de 14 a 21 días o hasta la resolución de la queratitis. En este caso se puede reducir gradualmente la dosis a 4 intervalos en 7 días. En blefaritis y conjuntivitis fúngica de 4 a 6 aplicaciones al día puede ser suficiente.

Población Pediátrica: no se ha establecido seguridad en población pediátrica.

Población geriátrica: no se han establecido diferencias entre la población geriátrica y adulto.

Reacciones Adversas:

Se han identificado en la postcomercialización, sin establecerse la frecuencia estimada. Se han clasificado los eventos como posibles.

Se ha presentado reacción alérgica, cambios en la visión, dolor en el pecho, opacidad corneal, disnea, molestia ocular, edema ocular, hiperemia ocular, irritación ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en ojo, parestesias y lagrimeo.

Interacciones: No hay registro de estudios de interacción.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

3.16.5. TICLOPIDINA

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Ticlopidina tableta 250 mg.

Indicaciones: Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Ticlopidina, úlcera gastroduodenal activa. Accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Diátesis hemorrágica, antecedentes de leucopenia, trombocitopenia y/o agranulocitosis. Insuficiencia hepática severa.

Precauciones y Advertencias:

Pueden ocurrir reacciones adversas hematológicas días posteriores al inicio del tratamiento: sangrado, neutropenia, aumento de los tiempos de coagulación, trombocitopenia, anemia aplásica. Estos eventos se reducen hacia el 3er mes. Durante el tratamiento, el paciente debe ser monitorizado. Si se evidencia alteraciones debe ser suspendido inmediatamente. Puede potenciar los efectos antiagregantes. Excepto en la implantación del Stent.

Control hematológico antes y cada dos semanas, durante los primeros 3 meses y a los 15 días después de retirada la Ticlopidina. En caso de neutropenia (< 1500 neutrófilos/ mm^3) o trombopenia (< 100.000 plaquetas/ mm^3) se debe suspender el tratamiento y controlar la evolución de los parámetros alterados hasta la normalización.

El paciente debe reconocer los posibles eventos adversos y suspender el medicamento y consultar de forma inmediata. En caso de sospecha de purpura trombocitopenica debe consultar a especialista.

Se recomienda no asociar al uso de heparinas, anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios, en caso de ser necesario requerirá estricta vigilancia de bioquímica sanguínea y signos de alarma.

En caso de procedimiento quirúrgico se debe suspender la dosis 10 días antes. En caso de requerirse procedimientos de emergencias, se puede limitar el riesgo hemorrágico con el uso de: Metilprednisolona 0.5 a 1 mg/Kg IV (repetible), Desmopresina 0.2 a 0.4 microgramos/Kg, Concentrado de plaquetas frescas.

Insuficiencia hepática: se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia o daño hepático. Así mismo suspender en caso de ictericia o diagnóstico de hepatitis.

Embarazo y lactancia: No se ha establecido seguridad en el embarazo por lo que no se recomienda. Solo si es estrictamente necesario. No se ha establecido seguridad en la lactancia. En estudios en animales se evidencio excreción por la leche materna por lo que no se aconseja el uso en la lactancia.

Dosificación:

Adultos: 2 comprimidos diarios administrados durante las comidas durante las comidas.

Pediatría: no hay recomendación de uso de la Ticlopidina en población pediátrica. En paciente adulto mayor se modifica la farmacocinética de Ticlopidina sin embargo la actividad farmacológica y terapéutica a 500 mg/día es independiente de la edad.

Utilización de Stent: debe utilizarse en dosis de 500 mg /día, por 1 mes en asociación con ácido acetilsalicílico a dosis bajas.

Reacciones Adversas:

Trastornos de la sangre y linfáticos.

Frecuentes: neutropenia, más frecuentes durante los primeros 3 meses, agranulocitosis (disminución en la medula ósea de los precursores mieloides).

Poco frecuentes: trombocitopenias aisladas, anemia hemolítica

Raras: casos de aplasia medular y pancitopenia, purpura trombocitopenica

Hemorragias pre y postoperatorias.

Diarrea, nauseas, colitis,

Erupciones cutáneas urticariformes o maculopapulares.

Elevaciones aisladas de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas.

Casos raros de reacciones inmunológicas con manifestaciones como: edema de quincke, vasculitis, síndrome lúpico, nefropatía por hipersensibilidad.

Interacciones:

AINES: aumento de riesgo hemorrágico, riesgo de agresión de la mucosa gastroduodenal. En caso de requerirse manejo conjugado debe requerirse seguimiento.

Antiagregantes plaquetarios: aumento de riesgo hemorrágico (sinergia anti plaquetaria). Requiere control estricto, en caso de implantación de Stent se requiere la terapia conjugada especificada en posología.

Anticoagulantes orales, heparinas, salicilatos: aumento de riesgo hemorrágico, realizar control clínico.

Teofilina: elevación de teofilinemia con riesgo de sobredosis. Se debe ajustar la dosis de teofilina y realizar seguimiento.

Digoxina: provoca ligera disminución de las tasas plasmáticas de digoxina aunque sin modificaciones de la eficacia terapéutica.

Fenobarbital: no hay modificación con el fenobarbital y Ticlopidina en pacientes sanos.

Fenitoína: esta interacción no ha sido estudiada in vivo. En caso de requerirse debe realizarse control de concentraciones plasmáticas.

En estudios clínicos se ha utilizado Ticlopidina conjuntamente con betabloqueantes, calcio-antagonistas y diuréticos, sin interacciones indeseables.

En estudios in vitro se ha demostrado que Ticlopidina se une a proteínas plasmáticas de forma reversible (98%), pero no interacciona con la unión de las proteínas plasmáticas al propanolol (medicamento unido fuertemente a proteínas)

Ciclosporinas: se ha descrito en raras ocasiones disminuciones plasmáticas, requiere monitorización de concentraciones plasmáticas.

Condicion de venta: Con fórmula médica.

3.16.6. TROPICAMIDA

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo tropicamida 1% solución oftálmica.

Indicaciones: Midriático.

Contraindicaciones: Glaucoma de Angulo cerrado, hipersensibilidad a tropicamida o cualquiera de sus componentes (FDA)

Precauciones y Advertencias:

Solo para uso oftálmico tópico. Puede generar alteraciones del sistema nervioso central así como reacciones psicóticas y trastornos del comportamiento por hipersensibilidad al anticolinérgico. Puede producir una elevación transitoria de la presión intraocular. No se debe administrar con lente intraocular.

Precauciones

Para evitar la absorción sistémica se debe comprimir el saco lagrimal dos a tres minutos después de aplicado el medicamento.

Dado que se genera alteraciones de la visión. No se recomienda realizar actividades potencialmente peligrosas mientras las pupilas se encuentren dilatadas (conducir o manejar maquinaria pesada)

Se debe proteger la visión de luz brillante durante la dilatación.

No se han realizado estudios sobre carcinogénesis, mutagénesis, y deterioro de la fertilidad

Embarazo y lactancia: clasificación C: se ha demostrado en estudios con animales alteraciones en el desarrollo del feto. En la lactancia no hay evidencia significativa de seguridad por lo que no está recomendado en embarazo y lactancia. Su uso debe ser estrictamente necesario.

Población Pediátrica: no hay evidencia de seguridad y eficacia en niños y adolescentes, por lo que su uso está reservado para adultos. Se han reportado trastornos del sistema nervioso central y alteraciones de la conducta, alteraciones vasomotoras y colapso cardiorrespiratorio

Población geriátrica: no se ha evidenciado diferencia de seguridad y eficacia en población geriátrica.

Dosificación:

Para refracción, aplicar una o dos gotas de solución de 1% en el ojo (s), repetida en cinco minutos. Si no se logra el efecto necesario en 20 minutos se puede adicionar una dosis para prolongar el efecto.

Para examen de fondo de ojo aplicar 15 a 20 minutos antes del examen.

Los individuos con iris fuertemente pigmentadas pueden requerir mayor resistencia o más dosis.

La Midriasis revierte espontáneamente con el tiempo, entre 4 a 8 horas. Sin embargo, en algunos casos, la recuperación completa puede tardar hasta 24 horas.

Reacciones Adversas:

Oculares: visión borrosa, fotofobia, queratitis superficial, menos frecuente aumento de la presión intraocular tras la administración.

No oculares: sequedad en la boca, taquicardia, dolor de cabeza, reacciones alérgicas, náuseas, vómito, palidez, trastorno de sistema nervioso central y rigidez muscular

Reacciones psicóticas, alteraciones de la conducta, alteraciones vasomotoras y colapso cardiorrespiratorio en niños.

Interacciones:

Puede interferir con la acción del Carbacol, pilocarpina u otros inhibidores de la colinesterasa.

Condición de venta: Con fórmula farmacéutica.

3.16.7. TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300mg + ENTRICITABINA 200mg

La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Tenofovir Disoproxil Fumarato 300mg + Entricitabina 200mg, Tableta Recubierta.

Indicaciones: Terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (hiv-1).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas Emtricitabine y tenofovir y cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis: La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Debe tenerse especial precaución cuando se administran análogos nucleósidos a un paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedad del hígado, y monitorización en pacientes sin factores de riesgo. Se debe suspender en caso de presentar datos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o de hepatotoxicidad importante (entre los cuales se puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevaciones importantes de transaminasas).

Pacientes con infección concomitante por VIH y virus de la hepatitis B (VHB): Se debe realizar pruebas en busca del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes infectados concomitantemente con VHB y VIH. En los pacientes que se diagnosticó de VHB, se debe realizar pruebas hepáticas hasta 2 meses después de retirado el tratamiento. Si se requiere, iniciar tratamiento para hepatitis.

Daño renal: La emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón. Se recomienda ajustar el intervalo de la dosis en todos los pacientes con depuración de creatinina de 30-49 ml/min. No se debe administrar a los pacientes que tienen depuración de creatinina menor de 30 ml/min ni a los pacientes que requieren hemodiálisis. Existe riesgo de daño renal en pacientes con insuficiencia renal aguda, síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa), alteraciones sistémicas, enfermedad renal o con manejo concomitante con nefrotóxicos, también en pacientes sin factores de riesgo identificables, requiere monitorio continuo.

Se ha reportado daño renal, incluso casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa). La mayoría de estos casos ocurrieron en pacientes con alteraciones sistémicas subyacentes o con enfermedad renal o en los pacientes que toman medicamentos nefrotóxicos, sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo identificables. Debe evitarse concomitancia con medicamentos nefrotóxicos o luego de haber tomado estos medicamentos en fecha reciente. Aquellos pacientes que tienen factores de riesgo o historia de disfunción renal y los pacientes que están recibiendo medicamentos nefrotóxicos

concomitantemente, deben ser vigilados cuidadosamente en busca de alteraciones de la creatinina y del fósforo sérico.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: No existen estudios clínicos que demuestren diferencias en seguridad y eficacia. Se debe administrar con precaución, considerando disminución de función hepática, renal o cardíaca, así como comorbilidades y otros tratamientos. No se descarta la transmisión de VIH por lo que se debe tener precauciones de protección.

Se evidenció la disminución de densidad ósea en ensayos clínicos, por lo que se debe realizar seguimiento en pacientes con riesgo a disminución de la densidad ósea.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleósido y nucleótido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Los recién nacidos expuestos, incluso los VIH negativo deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune: en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios durante la reconstitución inmune. Los pacientes infectados con VIH, coinfectados con el virus de la hepatitis B, pueden experimentar exacerbaciones agudas de la hepatitis asociada al síndrome de reconstitución inmune tras el inicio del tratamiento antirretroviral.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada (etiología multifactorial, incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Embarazo: Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato no han mostrado toxicidad para la reproducción. Por tanto, en casos necesarios, se puede considerar el uso durante el embarazo.

Lactancia: Se ha observado que emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna, no debe utilizarse durante la lactancia, las mujeres que presentan infección por VIH no alimenten a sus hijos con leche materna bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al bebé.

Fertilidad: No se dispone de datos en humanos sobre el efecto. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de la emtricitabina o el tenofovir disoproxil fumarato.

Dosificación:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Si el paciente presenta alteraciones de la deglución, 1 comprimido se puede disolver en 100 ml de agua o jugos y tomarse inmediatamente.

Adultos: la dosis recomendada es de un comprimido por vía oral una vez al día. Se recomienda tomar con alimentos. En caso de contraindicarse o interrumpirse uno de los componentes, se encuentran preparaciones separadas disponibles.

Si se omite la dosis hasta por 12 horas, se debe tomar lo antes posible y continuar con la hora habitual de toma. Si se excede en 12 horas, se debe omitir dicha dosis y continuar con las siguientes. Si el paciente vomita dentro de 1 hora posterior a la toma, debe tomar otro comprimido.

Población geriátrica: no requiere de ajuste de dosis, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales y requieren una cuidadosa monitorización de la función renal. En

pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) se debe administrar 1 vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), se recomienda la toma cada 48 horas, con estudio previo. En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes con hemodiálisis no está recomendado.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de tenofovir ha sido estudiada en pacientes con alteración hepática y no se requiere ajuste de dosis. Basándose en el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática. En pacientes coinfectados con VIH y VHB, si se interrumpe el tratamiento, se requiere tratamiento en vigilancia de agudizaciones de hepatitis.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con emtricitabina y/o tenofovir disoproxil fumarato, fueron náuseas y diarrea. En pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas. Lipodistrofia. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La interrupción del tratamiento en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentes: Neutropenia. Poco frecuentes: anemia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: reacción alérgica.

Metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: hipofosfatemia. Frecuentes: hiperglucemia, hipertrigliceridemia. Poco frecuentes: hipopotasemia. Raras: acidosis láctica.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: insomnio, pesadillas.

Sistema nervioso: Muy frecuentes: cefalea mareos. Frecuentes: mareos cefalea.

Gastrointestinales: Muy frecuentes: diarrea, náuseas diarrea, vómitos, náuseas. Frecuentes: elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia. Poco frecuentes: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia elevación de las transaminasas. Raras: esteatosis hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: exantema Frecuentes: erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, hiperpigmentación de la piel. Poco frecuentes: angioedema. Raras: angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: elevación de la creatinina quinasa. Poco frecuentes: rabdomiolisis, debilidad muscular. Raras: osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas), miopatía.

Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: aumento de creatinina, proteinuria. Raras: fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes insípida neurogénica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: astenia Frecuentes: dolor, astenia

Interacciones:

La farmacocinética en estado estacionario de emtricitabina y de tenofovir no se vio afectada cuando se administraron juntos versus cada fármaco administrado solo.

Los estudios in vitro y los estudios clínicos de interacción farmacocinética en adultos han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450, entre emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato con otros medicamentos, es escaso.

Iguals componentes: Dado que es una combinación fija, no debe ser administrado concomitantemente con otros medicamentos que contengan alguno de los componentes, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. No debe ser administrado concomitantemente con adefovir dipivoxil.

Didanosina: No se recomienda la administración concomitante ya que aumenta la exposición a Didanosina y su toxicidad. Se han reportado casos de pancreatitis y acidosis láctica, así como fallo virológico.

Medicamentos eliminados por vía renal: medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p.ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de emtricitabina, tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta. Debe evitarse si se encuentra en tratamiento o reciente suspensión de medicamentos nefrotóxicos (anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina).

Triple terapia con análogos de nucleósidos: Se ha notificado una alta tasa de fallos virológicos y de aparición de resistencias en una fase temprana se combinó con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina.

En un ensayo clínico controlado que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes sin tratamiento previo, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anormalidades óseas clínicamente relevantes. Si hay sospechas de anormalidades óseas se debe realizar la consulta adecuada.

AINES: Se han notificado casos de falla renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato con factores de riesgo para insuficiencia renal. En caso de requerirlo se debe controlar adecuadamente la función renal.

Inhibidores de la proteasa y nucleósidos: Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. Es necesaria una monitorización estrecha de la función renal. En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar la necesidad.

Condicion de venta: Con fórmula facultativa.

3.16.7. TOBRAMICINA

La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo tobramicina 3 mg/ml solución oftálmica.

Indicaciones: Infecciones oftálmicas producidas por gérmenes sensibles a la Tobramicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, queratitis por herpes simple epitelial, enfermedades micóticas o virales oftálmicas.

Precauciones y advertencias:

Administrar únicamente por vía oftálmica.

Adminístrese con precaución a pacientes con la función renal disminuida. Puede producir deterioro de la función auditiva.

El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad. Si aparecen signos de reacciones debe interrumpirse el tratamiento. El uso prolongado puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. En caso de sobreinfección se debe instaurar el tratamiento apropiado. En caso de tratamiento concomitante con otros medicamentos oftálmicos, las aplicaciones deben espaciarse entre 5 y 10 minutos.

El conservante que contiene el producto, bromuro de benzododecinio, puede ser absorbido por lentes de contacto blandos, por lo que no debe administrarse con el uso de lentes de contacto. Debe indicarse el espacio de 10 a 15 minutos después de la administración, antes de volver a colocarse las lentes de contacto.

Embarazo y lactancia: No existen estudios realizados en mujeres embarazadas con tobramicina administrada por vía oftálmica. Los niveles sanguíneos elevados, por encima de los hallados tras la administración oftálmica, se han relacionado con nefrotoxicidad y ototoxicidad. La tobramicina atraviesa la barrera placentaria y pasa a la circulación fetal y al líquido amniótico. Únicamente debe emplearse durante el embarazo si el potencial beneficio supera el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: En tratamientos sistémicos, la tobramicina pasa a la leche materna, se considera que la exposición sistémica es baja. Deben valorarse los beneficios del tratamiento de la madre frente al posible riesgo para el niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Como con cualquier otro colirio, puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales que pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación:

Una gota en el saco conjuntival dos veces al día (mañana y noche) durante una semana.

En infecciones graves: Durante el primer día, instilar una gota en cada ojo cuatro veces al día (no es necesaria su administración durante el periodo de sueño). A partir del segundo día, instilar una gota en cada ojo dos veces al día (mañana y noche) hasta completar el periodo total de tratamiento. Evitar tocar la punta del gotero. Mantener el envase bien cerrado.

En caso de tratamiento concomitante con otros medicamentos oftálmicos, las aplicaciones deben espaciarse entre 5 y 10 minutos.

Uso en ancianos: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Uso en niños y adolescentes: Aunque la información disponible sobre este grupo de pacientes es limitada, puede utilizarse en pacientes pediátricos (a partir de 1 año) con la misma posología que en adultos.

Uso en insuficiencia hepática y renal: Los niveles sistémicos tras administración oftálmica son muy bajos. En pacientes con insuficiencia hepática y/o renal sometidos a tratamiento sistémico concomitante con antibióticos aminoglucósidos, se debe monitorizar la concentración sérica total para tener la seguridad de que se mantienen los niveles terapéuticos apropiados.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que aparecieron con mayor frecuencia fueron síntomas de reacción alérgica ocular como prurito ocular, hiperemia ocular y lagrimeo.

Oculares: Frecuentes: Prurito ocular Hiperemia ocular Lagrimeo. Raras: Reacción alérgica ocular, secreción ocular, molestias oculares, edema conjuntival, edema palpebral, eritema palpebral, alteraciones palpebrales.
No se han observado reacciones adversas sistémicas relacionadas.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones clínicas

Condicion de venta: Con fórmula facultativa

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados desde el numeral 3.1. al 3.16, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 10 de Septiembre de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
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

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 19 de 2015 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1