COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 17

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

10, 11, 12 y 13 DE AGOSTO 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

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. 14 de 2015 SEMPB
Acta No. 15 Primera parte de 2015 SEMPB
Acta No. 15 Segunda parte de 2015 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. POMALYST

Expediente : 20086750
Radicado : 2014163559/2015068301
Fecha : 2015/06/01
Interesado : Tecnofarma S.A
Fabricante : Celgene International Sarl

Composición: Cada cápsula contiene 1mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg de pomalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pomalyst en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Contraindicaciones: Embarazo.
Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Teratogenicidad:
Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis.

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación
Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón no tiene capacidad de gestación si cumple por lo menos uno de los siguientes criterios:
Edad ≥50 años y con amenorrea natural durante ≥2 años*.

Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento
En mujeres con capacidad de gestación, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:
Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y 4 semanas después de finalizarlo.
Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos tan pronto como se le dispense pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada 4 semanas, excepto en el caso de que se halla sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.

Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.

La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.
Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción:

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con pomalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

Dispositivo intrauterino (DIU)
Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona
Ligadura de trompas
Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)
Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos

anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

Pruebas de embarazo
Las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 50 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continúa. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento:
Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir pomalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento:
Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se halla sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.
Varones

Pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida, incluyendo a aquellos que se hayan sometido a una vasectomía, deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Los pacientes varones no deben donar semen o esperma durante el tratamiento (periodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Precauciones adicionales:

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.
Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación:

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. Se ha implementado un sistema de distribución nacional controlado. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o un herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recogida de datos detallados en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse

dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación deben tener una cantidad máxima de una (1) caja/frasco y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una cantidad máxima de dos (2) cajas/frascos.

Eventos hematológicos:
La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado. Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis. Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.
Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido aceltilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.
Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥2. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.
Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Síndrome de lisis tumoral:

Puede producirse un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.
Segundas neoplasias malignas primarias
Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias en pacientes en tratamiento con pomalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas
Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida.
Mareo y confusión Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos

efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) y trombocitopenia (20,7 %); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9 %); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (4,7 %), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas de TEV (1,7 %).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.
Lista tabulada de reacciones adversas
En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, un total de 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron tratados con 4 mg de pomalidomida administrada una vez al día durante 21 días en cada ciclo de 28 días, en combinación con una dosis baja semanal de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas y para las reacciones adversas de Grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen,

según las guías actuales, como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	**Muy frecuentes** Neumonía **Frecuentes** Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis	 **Frecuentes** Sepsis neutropénica Neumonía Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior **Poco frecuentes** Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**Muy frecuentes** Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia **Frecuentes** Neutropenia febril	**Muy frecuentes** Neutropenia Trombocitopenia Anemia **Frecuentes** Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	**Muy frecuentes** Disminución del apetito **Frecuentes** Hiperpotasemia Hiponatremia	 **Frecuentes** Hiperpotasemia Hiponatremia **Poco frecuentes** Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	**Frecuentes** Estado de confusión	**Frecuentes** Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	**Frecuentes** Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	**Frecuentes** Disminución del nivel de conciencia **Poco frecuentes** Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	**Frecuentes** Vértigo	**Frecuentes** Vértigo

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos cardíacos	**Frecuentes** Trombosis venosa profunda	**Poco frecuentes** Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Muy frecuentes** Disnea Tos **Frecuentes** Embolia pulmonar	**Frecuentes** Disnea **Poco frecuentes** Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	**Muy frecuentes** Diarrea Náuseas Estreñimiento **Frecuentes** Vómitos	**Frecuentes** Diarrea Vómitos Estreñimiento **Poco frecuentes** Náuseas
Trastornos hepatobiliares	**Poco frecuentes** Hiperbilirrubinemia	**Poco frecuentes** Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Frecuentes** Erupción Prurito	**Frecuentes** Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**Muy frecuentes** Dolor óseo Espasmos musculares	**Frecuentes** Dolor óseo **Poco frecuentes** Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	**Frecuentes** Insuficiencia renal Retención urinaria	**Frecuentes** Insuficiencia renal **Poco frecuentes** Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	**Frecuentes** Dolor pélvico	**Frecuentes** Dolor pélvico

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	**Muy frecuentes** Fatiga Pirexia Edema periférico	**Frecuentes** Fatiga Pirexia Edema periférico
Trastornos renales y urinarios	**Frecuentes** Insuficiencia renal Retención urinaria	**Frecuentes** Insuficiencia renal **Poco frecuentes** Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	**Frecuentes** Dolor pélvico	**Frecuentes** Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	**Muy frecuentes** Fatiga Pirexia Edema periférico	**Frecuentes** Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	**Frecuentes** Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	**Frecuentes** Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Teratogenicidad:
Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis. Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia:
El 45,3 % de los pacientes que recibieron pomalidomida más dosis bajas de dexametasona (Pom + LD-Dex) experimentó neutropenia, frente al 19,5 % de los

pacientes que recibieron dosis altas de dexametasona (HD-Dex). La neutropenia fue de grado 3 o 4 en un 41,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 14,8 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la neutropenia fue grave en una minoría (2,0 % de los pacientes), no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento, y se asoció con la interrupción del tratamiento en un 21,0 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en un 7,7 % de los pacientes.

El 6,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó neutropenia febril (NF), frente a ninguno de aquellos que recibieron HD-Dex. Todos los casos fueron notificados como de grado 3 o 4. La NF fue notificada como grave en un 4,0 % de los pacientes. Asimismo, la NF se asoció con una interrupción de la dosis en un 3,7 % de los pacientes, con una reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes y con ningún caso de suspensión del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Teratogenicidad:
Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis. Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia:
El 45,3 % de los pacientes que recibieron pomalidomida más dosis bajas de dexametasona (Pom + LD-Dex) experimentó neutropenia, frente al 19,5 % de los pacientes que recibieron dosis altas de dexametasona (HD-Dex). La neutropenia fue de grado 3 o 4 en un 41,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 14,8 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la neutropenia fue grave en una minoría (2,0 % de los pacientes), no tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento, y se asoció con la interrupción del tratamiento en un 21,0 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en un 7,7 % de los pacientes.

El 6,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó neutropenia febril (NF), frente a ninguno de aquellos que recibieron HD-Dex. Todos los casos fueron notificados como de grado 3 o 4. La NF fue notificada como grave en un 4,0 % de los

pacientes. Asimismo, la NF se asoció con una interrupción de la dosis en un 3,7 % de los pacientes, con una reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes y con ningún caso de suspensión del tratamiento.

El 27,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó trombocitopenia frente a un 26,8 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en un 20,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente a un 24,2 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la trombocitopenia fue grave en un 1,7 % de los pacientes, conllevó una reducción de la dosis en un 6,3 % de los pacientes, una interrupción de la dosis en un 8 % de los pacientes y la suspensión del tratamiento en un 0,7 % de los pacientes.

Infección:
La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente, con una incidencia del 55,0 % en los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 48,3 % en los pacientes que recibieron HD-Dex. Aproximadamente la mitad de dichas infecciones fueron de grado 3 o 4; un 24,0 % en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y un 22,8 % en los pacientes tratados con HD-Dex.

Entre los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior (en un 10,7 % y un 9,3 % de los pacientes, respectivamente); con un 24,3 % de las infecciones notificadas clasificadas como graves o mortales (grado 5) en el 2,7 % de los pacientes tratados. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones conllevaron la suspensión de la dosis en un 2,0 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en un 14,3 % de los pacientes y la reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos:
El 3,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex y un 2,0 % de los pacientes que recibieron HD-Dex experimentaron un embolismo o tromboembolismo venoso. El 1,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente a ningún caso entre los pacientes que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, el TEV se notificó como grave en el 1,7 %, no se notificó ninguna reacción adversa mortal en los estudios clínicos y el TEV no se asoció con suspensión de la dosis.

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada).

Neuropatía periférica:
Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥2. El 12,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentaron una neuropatía periférica, la mayoría de grado 1 o 2, frente a un 10,7 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. El 1,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente al 1,3 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. En los estudios clínicos, ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de la neuropatía fue de 2,1 semanas, con una variación de 0,1 a 48,3 semanas. La mediana del tiempo hasta la aparición fue inferior en los pacientes que recibieron HD-Dex comparado con los pacientes tratados con Pom+LD-Dex (1,3 semanas frente a 2,1 semanas).

La mediana del tiempo hasta la desaparición de los síntomas fue de 22,4 semanas en los pacientes que recibieron Pom+LD-Dex y de 13,6 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fue de 5,3 semanas en los pacientes tratados con Pom+LD-Dex y de 2,0 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex.

Notificación de efectos adversos:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos:
No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados.

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst:

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5.También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 104 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 88 % al 122 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. Se debe vigilar de cerca a los pacientes por la aparición de reacciones adversas, si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida.

Dexametasona:
La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres:
Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Embarazo:
Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad:

Datos preclínicos sobre seguridad:

Estudios de toxicidad de dosis repetidas:
La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la

leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad:
Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano:
En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y 1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/ml (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal:
Pomalidomida resultó ser teratógena en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 50 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un

AUC24h de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:
La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.
La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.
Grupo Etario: Pacientes mayores de 45 años

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica como nueva entidad química
- Declarar el principio activo como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002
- Inserto con radicado numero 2014163559
- Información para prescribir con radicado numero 2014163559

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.6., por cuanto anexa soportes que muestran datos con significancia clínica y estadística de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y duración de la respuesta, en la indicación propuesta, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula contiene 1mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg de pomalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Pomalyst en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Contraindicaciones: Embarazo.
Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Teratogenicidad:

Pomalidomida no debe tomarse durante el embarazo ya que es esperable un efecto teratogénico. Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un teratógeno conocido en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis.

Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación
Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón no tiene capacidad de gestación si cumple por lo menos uno de los siguientes criterios:
Edad ≥50 años y con amenorrea natural durante ≥2 años*.

Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.
***La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación.**

Asesoramiento
En mujeres con capacidad de gestación, pomalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:
Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
Comprende la necesidad de utilizar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y 4 semanas después de finalizarlo.
Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
Comprende la necesidad de comenzar a utilizar métodos anticonceptivos tan pronto como se le dispense pomalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada 4 semanas, excepto en el caso de que se halla sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.

Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de pomalidomida.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.

La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

En el caso de pacientes varones que toman pomalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:
Comprende el riesgo teratogénico esperado si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

Comprende la necesidad del uso de preservativos si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 7 días posteriores a la interrupción de la dosis y/o el cese del tratamiento. Los varones vasectomizados deben utilizar preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada ya que la pomalidomida puede estar presente en el semen aún en ausencia de espermatozoides.
Comprende que si su pareja se queda embarazada mientras él está tomando pomalidomida o durante los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con pomalidomida, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable derivar a su pareja a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento.

Anticoncepción:

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar dos (2) métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con pomalidomida, e

incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza dos (2) métodos anticonceptivos eficaces, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

Dispositivo intrauterino (DIU)
Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
Ligadura de trompas
Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)
Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que toman pomalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

Los dispositivos intrauterinos y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

La colocación de dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no está recomendada, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia grave o trombocitopenia grave.

Pruebas de embarazo
Las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 50 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a

la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continúa. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Pomalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento:
Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de prescribir pomalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando dos (2) métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con pomalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento:
Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se halla sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se prescriba el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.
Varones
Pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación potencialmente prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida, incluyendo a aquellos que se hayan sometido a una vasectomía, deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Los pacientes varones no deben donar semen o esperma durante el tratamiento (periodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Precauciones adicionales:

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento (períodos de interrupción de la dosis incluidos) ni en el plazo de 7 días después de la suspensión del tratamiento con pomalidomida.

Material educativo, restricciones de prescripción y dispensación:

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a pomalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de pomalidomida y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe informar a la paciente acerca del riesgo teratogénico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo así como proporcionar a la paciente un folleto informativo adecuado, una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente conforme al sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. Se ha implementado un sistema de distribución nacional controlado. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o un herramienta equivalente para el control de la prescripción y/o dispensación, así como la recogida de datos detallados en relación con la indicación terapéutica, para monitorizar el uso en una indicación no autorizada dentro del territorio nacional. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La dispensación de pomalidomida en mujeres con capacidad de gestación debe hacerse dentro de los 7 días de prescripción y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo supervisada por un médico. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación deben tener una cantidad máxima de una (1) caja/frasco y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una cantidad máxima de dos (2) cajas/frascos.

Eventos hematológicos:
La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado. Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento

basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis. Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido aceltilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado ≥2. Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

Síndrome de lisis tumoral:

Puede producirse un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.
Segundas neoplasias malignas primarias
Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias en pacientes en tratamiento con pomalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

Reacciones alérgicas
Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida.
Mareo y confusión Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Pomalyst sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido los trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso fueron

notificadas en el 3,3 % de los pacientes. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia (41,7 %), anemia (27 %) y trombocitopenia (20,7 %); infecciones e infestaciones, incluyendo neumonía (9 %); y trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo fatiga (4,7 %), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3 %). La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen neutropenia febril (4,0 %), neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas de TEV (1,7 %).

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.
Lista tabulada de reacciones adversas
En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, un total de 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron tratados con 4 mg de pomalidomida administrada una vez al día durante 21 días en cada ciclo de 28 días, en combinación con una dosis baja semanal de dexametasona.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con pomalidomida y dexametasona se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y la frecuencia (SOC por sus siglas en inglés) para todas las reacciones adversas y para las reacciones adversas de Grado 3 o 4.

Las frecuencias de las reacciones adversas son las notificadas en el grupo de pomalidomida más dexametasona del estudio CC-4047-MM-003 (n=302). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de SOC (por sus siglas en inglés) y de frecuencia. Las frecuencias se definen, según las guías actuales, como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Neumonía Frecuentes Sepsis neutropénica Bronconeumonía Bronquitis Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis	 Frecuentes Sepsis neutropénica Neumonía Bronconeumonía Infección del tracto respiratorio Infección del tracto respiratorio superior Poco frecuentes Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril	Muy frecuentes Neutropenia Trombocitopenia Anemia Frecuentes Neutropenia febril Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia	 Frecuentes Hiperpotasemia Hiponatremia Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Estado de confusión	Frecuentes Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor	Frecuentes Disminución del nivel de conciencia Poco frecuentes Neuropatía sensitiva periférica Mareo Temblor
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	Frecuentes Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes Trombosis venosa profunda	 Poco frecuentes Trombosis venosa profunda

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea Tos Frecuentes Embolia pulmonar	 Frecuentes Disnea Poco frecuentes Embolia pulmonar Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea Náuseas Estreñimiento Frecuentes Vómitos	 Frecuentes Diarrea Vómitos Estreñimiento Poco frecuentes Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia	Poco frecuentes Hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción Prurito	Frecuentes Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor óseo Espasmos musculares	 Frecuentes Dolor óseo Poco frecuentes Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Insuficiencia renal Retención urinaria	Frecuentes Insuficiencia renal Poco frecuentes Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Dolor pélvico	Frecuentes Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico	 Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / Término preferido	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de Grado 3-4/Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Insuficiencia renal Retención urinaria	Frecuentes Insuficiencia renal Poco frecuentes Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes Dolor pélvico	Frecuentes Dolor pélvico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico	Frecuentes Fatiga Pirexia Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa	Frecuentes Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de leucocitos Disminución del recuento de plaquetas Aumento de la alanina aminotransferasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Teratogenicidad:
Pomalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Pomalidomida tiene un efecto teratogénico en ratas y conejos cuando se administra durante el periodo de mayor organogénesis. Si se toma pomalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia:
El 45,3 % de los pacientes que recibieron pomalidomida más dosis bajas de dexametasona (Pom + LD-Dex) experimentó neutropenia, frente al 19,5 % de los pacientes que recibieron dosis altas de dexametasona (HD-Dex). La neutropenia fue de grado 3 o 4 en un 41,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 14,8 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la neutropenia fue grave en una minoría (2,0 % de los pacientes), no

tuvo como consecuencia la suspensión del tratamiento, y se asoció con la interrupción del tratamiento en un 21,0 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en un 7,7 % de los pacientes.

El 6,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó neutropenia febril (NF), frente a ninguno de aquellos que recibieron HD-Dex. Todos los casos fueron notificados como de grado 3 o 4. La NF fue notificada como grave en un 4,0 % de los pacientes. Asimismo, la NF se asoció con una interrupción de la dosis en un 3,7 % de los pacientes, con una reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes y con ningún caso de suspensión del tratamiento.

El 27,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó trombocitopenia frente a un 26,8 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en un 20,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente a un 24,2 % de los que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la trombocitopenia fue grave en un 1,7 % de los pacientes, conllevó una reducción de la dosis en un 6,3 % de los pacientes, una interrupción de la dosis en un 8 % de los pacientes y la suspensión del tratamiento en un 0,7 % de los pacientes.

Infección:
La infección fue la toxicidad no hematológica más frecuente, con una incidencia del 55,0 % en los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex frente al 48,3 % en los pacientes que recibieron HD-Dex. Aproximadamente la mitad de dichas infecciones fueron de grado 3 o 4; un 24,0 % en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y un 22,8 % en los pacientes tratados con HD-Dex.

Entre los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron la neumonía y la infección del tracto respiratorio superior (en un 10,7 % y un 9,3 % de los pacientes, respectivamente); con un 24,3 % de las infecciones notificadas clasificadas como graves o mortales (grado 5) en el 2,7 % de los pacientes tratados. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex las infecciones conllevaron la suspensión de la dosis en un 2,0 % de los pacientes, la interrupción del tratamiento en un 14,3 % de los pacientes y la reducción de la dosis en un 1,3 % de los pacientes.

Eventos tromboembólicos:
El 3,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex y un 2,0 % de los pacientes que recibieron HD-Dex experimentaron un embolismo o tromboembolismo venoso. El 1,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex

experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente a ningún caso entre los pacientes que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, el TEV se notificó como grave en el 1,7 %, no se notificó ninguna reacción adversa mortal en los estudios clínicos y el TEV no se asoció con suspensión de la dosis.

La profilaxis con ácido acetilsalicílico (y otros anticoagulantes en pacientes de alto riesgo) fue obligatoria para todos los pacientes participantes en los estudios clínicos. Se recomienda terapia anticoagulante (a no ser que esté contraindicada).

Neuropatía periférica:
Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica en curso de grado ≥2. El 12,3 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentaron una neuropatía periférica, la mayoría de grado 1 o 2, frente a un 10,7 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. El 1,0 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex experimentó reacciones de grado 3 o 4 frente al 1,3 % de los pacientes que recibieron HD-Dex. En los estudios clínicos, ninguna de las neuropatías periféricas se notificó como grave en los pacientes tratados con Pom + LD-Dex y la neuropatía periférica condujo a la suspensión de la dosis en un 0,3 % de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de la neuropatía fue de 2,1 semanas, con una variación de 0,1 a 48,3 semanas. La mediana del tiempo hasta la aparición fue inferior en los pacientes que recibieron HD-Dex comparado con los pacientes tratados con Pom+LD-Dex (1,3 semanas frente a 2,1 semanas).

La mediana del tiempo hasta la desaparición de los síntomas fue de 22,4 semanas en los pacientes que recibieron Pom+LD-Dex y de 13,6 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fue de 5,3 semanas en los pacientes tratados con Pom+LD-Dex y de 2,0 semanas en los pacientes que recibieron HD-Dex.

Notificación de efectos adversos:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Efecto de Pomalyst sobre otros medicamentos:
No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados.

Efecto de otros medicamentos sobre Pomalyst:
Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5.También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 104 %, con un intervalo de confianza del 90 % [del 88 % al 122 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. Se debe vigilar de cerca a los pacientes por la aparición de reacciones adversas, si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida.

Dexametasona:
La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola.

Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres:
Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar dos (2) métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con pomalidomida se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento y derivar a la paciente a un médico

especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma pomalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Pomalidomida está presente en el semen humano. Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen pomalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 7 días después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Embarazo:
Se espera un efecto teratogénico de pomalidomida en humanos. Pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones para la prevención del embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento tras considerar la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad:

Datos preclínicos sobre seguridad:

Estudios de toxicidad de dosis repetidas:
La administración crónica de pomalidomida en ratas en dosis de 50, 250 y 1000 mg/kg/día durante 6 meses fue bien tolerada. No se detectó ningún efecto adverso hasta los 1000 mg/kg/día (una tasa de exposición 175 veces más elevada que la dosis clínica de 4 mg).

Se evaluó pomalidomida en monos en estudios de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración. En estos estudios, los monos mostraron una mayor sensibilidad a los efectos de pomalidomida que las ratas. Las toxicidades primarias observadas en monos estuvieron relacionadas con los sistemas hematopoyético/linforreticular. En el estudio de 9 meses en monos con dosis de 0,05, 0,1 y 1 mg/kg/día se observó morbilidad y eutanasia temprana de 6 animales a dosis de 1 mg/kg/día que fueron atribuidas a los efectos inmunosupresores (infección por estafilococos, reducción de los linfocitos en sangre periférica, inflamación crónica del intestino grueso, reducción histológica de los linfocitos e hipocelularidad de la médula ósea) a exposiciones elevadas de pomalidomida (15 veces la tasa de exposición comparada con una dosis clínica de 4 mg). Dichos efectos inmunosupresores provocaron la eutanasia temprana de 4 monos debido a su mal estado de salud (heces líquidas, inapetencia, ingesta de alimentos reducida y pérdida de peso); la evaluación histopatológica de estos animales demostró inflamación crónica del intestino grueso y atrofia vellosa del intestino delgado. Se observó infección por estafilococos en 4 monos; 3 de éstos respondieron al tratamiento con antibióticos y uno murió sin tratamiento. Además, resultados consistentes con la leucemia mielógena aguda llevaron a la eutanasia de un mono; las observaciones clínicas y la patología clínica y/o alteraciones de la médula ósea observadas en este animal eran consistentes con inmunosupresión. La proliferación mínima o leve en los conductos biliares con incrementos asociados de la ALP y de la GGT también se observaron a dosis de 1 mg/kg/día. La evaluación de los animales recuperados indicó que todos los resultados relacionados con el tratamiento eran reversibles a las 8 semanas del cese de la administración, excepto la proliferación de los conductos biliares intrahepáticos observada en 1 animal en el grupo de 1 mg/kg/día. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 0,1 mg/kg/día (una tasa de exposición relativa de 0,5 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg).

Genotoxicidad/carcinogenicidad:
Pomalidomida no resultó mutagénica en los ensayos de mutaciones bacterianas y de los mamíferos, y no indujo aberraciones cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica en humanos así como tampoco a la formación de micronúcleos en eritrocitos policromáticos en la médula ósea de ratas a las que les fueron administradas dosis de hasta 2000 mg/kg/día. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Fertilidad y desarrollo embrionario temprano:
En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró pomalidomida a los machos y las hembras a dosis de 25, 250 y

1000 mg/kg/día. El examen uterino en el día de gestación 13 mostró una reducción de la cantidad media de embriones viables y un aumento en la pérdida post-implantación con todos los niveles de dosis. Por consiguiente, el NOAEL en estos eventos observados fue <25 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 39960 ng·h/ml (nanogramo por hora/mililitros) para la dosis más baja evaluada y una tasa de exposición 99 veces relativa a la dosis clínica de 4 mg). Cuando los machos tratados en este estudio fueron apareados con hembras no tratadas, todos los parámetros uterinos fueron comparables a los controles. Según estos resultados, los efectos observados fueron atribuidos al tratamiento de las hembras.

Desarrollo embriofetal:
Pomalidomida resultó ser teratógena en ratas y conejos cuando se administró durante el periodo de mayor organogénesis. En el estudio de toxicidad sobre el desarrollo embriofetal de la rata, se observaron malformaciones relacionadas con la ausencia de vejiga urinaria, ausencia de la glándula tiroidea, así como la fusión y la desalineación de los elementos vertebrales torácicos y lumbares (arcos centrales y/o neurales) a todos los niveles de dosis (25, 50 y 1000 mg/kg/día).

En este estudio no se observó toxicidad materna. Por ello, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg/día, y el NOAEL para la toxicidad de desarrollo fue <25 mg/kg/día (con un AUC24h de 34340 ng·h/ml en el día de gestación 17 para la dosis más baja evaluada y la tasa de exposición fue de 85 veces comparada con la dosis clínica de 4 mg). En conejos, pomalidomida a dosis entre los 10 y 250 mg/kg/día produjo malformaciones en el desarrollo embriofetal. Se observaron aumentos de las anomalías cardíacas a todas las dosis con aumentos significativos a 250 mg/kg/día. A dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día se registró un ligero aumento de la pérdida post-implantación y un ligero descenso en el peso del feto. A dosis de 250 mg/kg/día, las malformaciones fetales incluyeron anomalías en las extremidades extremidades anteriores y posteriores dobladas y/o giradas, ausencia de dígito o dígito libre) y malformaciones esqueléticas asociadas (metacarpiano no osificado, metacarpiano y falange no alineados, ausencia de dígito, falange no osificada y tibia corta no osificada o doblada); dilatación moderada de los ventrículos laterales del cerebro; ubicación anormal de la arteria subclavia derecha; ausencia de los lóbulos intermedios pulmonares; par de riñones desplazados hacia abajo; morfología hepática alterada; ausencia de osificación de la pelvis u osificación incompleta; aumento medio de las costillas torácicas supernumerarias y reducción media de los tarsales osificados. Además, se observó una ligera reducción en el incremento del peso materno, una reducción significativa de los triglicéridos, y una reducción significativa del peso absoluto y relativo del bazo a dosis de entre 100 y 250 mg/kg/día. El NOAEL

materno fue de 10 mg/kg/día y el NOAEL del desarrollo fue de <10 mg/kg/día (con un AUC_{24h} de 418 ng·h/ml en el día de gestación 19 para la dosis más baja evaluada, similar a la obtenida con una dosis clínica de 4 mg).

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:
La dosis inicial recomendada es de 4 mg de Pomalyst una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.
La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.
Grupo Etario: Pacientes mayores de 45 años

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar Inserto con radicado número 2014163559 y la Información para prescribir con radicado número 2014163559, para el producto de la referencia

Asimismo, la Sala no recomienda la declaración del principio activo Pomalidomida como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por tanto es un isómero de la Lenalidomida.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.2. ESBRIET CÁPSULAS DURAS 267 mg

Expediente : 20093425
Radicado : 2015065815
Fecha : 2015/05/26
Interesado : Productos Roche S.A
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula contiene 267 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Esbriet (Pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante de fluvoxamina

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:
Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas ya indicadas. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso realizar los siguientes ajustes de la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad:

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la

dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esbriet puede causar mareos y cansancio, lo cual puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

La evaluación de las reacciones adversas se basa principalmente en la experiencia en pacientes tratados con pirfenidona en dosis de 2.403 mg/d (n = 623) o placebo (n = 624) de tres estudios clínicos de fase III (PIPF-016, PIPF-004 y PIPF-006).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Anorexia, disminución del peso, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, mareos, disgeusia

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, diarrea, dispepsia, vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares: ALT elevada, AST elevada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, reacción de fotosensibilidad, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Artralgias

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Fatiga, astenia

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2:

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores.
Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, ya que reduce el aclaramiento de la pirfenidona.
Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (una cápsula tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.
La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1.602 mg al día (2 cápsulas, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.
Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2:

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de

Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.
En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.
La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

Método de administración:
Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.
Posología:
Adultos:
Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 9 cápsulas al día, de la siguiente forma:

- Días 1-7: 1 cápsula, 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: 2 cápsulas, 3 veces al día (1.602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: 3 cápsulas, 3 veces al día (2.403 mg/d)

La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 3 cápsulas de 267 mg 3 veces al día (3 v/d) con alimentos, o un total de 2.403 mg/d.
En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.
Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones:
Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 1-2 cápsulas (267-534 mg) 2-3 veces al día y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad, se le debe recordar la indicación de utilizar diariamente un protector solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 3 cápsulas al día (1 cápsula 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.
Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.
Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.
Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤5 veces por encima del LSN acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.
Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Poblaciones especiales:
Ancianos:
No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia hepática:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, de la clase A o B según la clasificación de Child-Pugh). No obstante, dado que la concentración plasmática de pirfenidona puede aumentar en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Esbriet se debe utilizar con cautela en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en casos de insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con estas afecciones. Se recomienda controlar la función hepática durante el tratamiento; es posible que sea preciso ajustar la dosis si se producen elevaciones de los valores analíticos.

Insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El tratamiento con Esbriet está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) o nefropatía terminal que precisen diálisis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
-Inserto Versión Noviembre 2014

-Información para prescribir versión Noviembre 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en la que se incluyen estudios preclínicos y clínicos, especialmente los PIPF 004, 006, 016, los cuales se consideran suficientes para soportar la seguridad y eficacia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula contiene 267 mg de pirfenidona.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Esbriet (Pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante de fluvoxamina.
Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:
Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Esbriet. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST:

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Esbriet se debe suspender cualquier

medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Esbriet. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Esbriet hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.
Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.
Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Esbriet aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

Mareos:
Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar

actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

Cansancio:

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso:

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Esbriet en mujeres embarazadas.
En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.
En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pirfenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante.
Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Esbriet, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Esbriet para la madre.

Fertilidad:

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos

Reacciones adversas:

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.345 voluntarios sanos y pacientes.
Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥10%) durante la experiencia del estudio clínico que comparó Esbriet a la dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,8% frente al 13,3%), erupción cutánea (28,7% frente al 8,6%), cansancio (22,3% frente al 13,3%), diarrea (21,7% frente al 13,5%), dispepsia (16,8% frente al 5,5%), y reacción por fotosensibilidad (12,2% frente al 1,7%).

Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2.403 mg/día de Esbriet y placebo en estudios clínicos.

En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 345 pacientes que recibieron Esbriet a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en dos estudios fundamentales en fase 3. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10)], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	**Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	**Pérdida de peso; anorexia; pérdida de apetito**
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	**Insomnio**
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	**Mareo, dolor de cabeza, somnolencia, disgeusia**
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	**Sofocos**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	**Disnea, tos, tos productiva**
Trastornos gastrointestinales	

Muy frecuentes:	**Dispepsia, náuseas, diarrea**
Frecuentes:	**Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia**
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	**Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	**Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad**
Frecuentes:	**Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	**Mialgia, artralgia**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	**Cansancio**
Frecuentes:	**Astenia, dolor torácico no cardiaco**
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	**Quemaduras solares**

Interacciones:

Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Los estudios metabólicos in vitro con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, contribuyen menos del 13%.
El consumo de zumo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2:

En un estudio en fase 1, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6] multiplicó por cuatro la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.

Esbriet está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina. Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de pirfenidona. Durante el tratamiento con pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de

una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).
Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina).
Esbriet debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando otros inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (como ciprofloxacino, amiodarona o propafenona).

Tabaco e inductores de CYP1A2:

Un estudio de interacción en fase 1 evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el aclaramiento del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con pirfenidona.

El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.
La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología:

Adultos:

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:
Días 1 a 7: una cápsula, tres veces al día (801 mg/día)
Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día)
A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día) La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día.
En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.
Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.
Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro:

Efectos secundarios gastrointestinales: Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 1-2 cápsulas (267 mg - 534 mg) 2 ó 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada ssegún el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 3 cápsulas diarias (1 cápsula tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el período inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento

con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

Función hepática: En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas.

Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con Esbriet en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos. Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Población pediátrica: Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

Forma de administración: Esbriet debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la IPP a la información farmacológica aprobada y reenviar el documento para su evaluación.

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

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.3. KITOSCELL® LP TABLETAS

Expediente : 20083801
Radicado : 2014134367/2015071521
Fecha : 2015/06/05
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Grupo Medifarma S.A. de C.V

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: KitosCell® está indicado en adultos para:
1. Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada.
2. Pacientes con inflamación y fibrosis hepática

Contraindicaciones: KitosCell® LP tabletas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formula, uso concomitante de fluvoxamina, si el paciente ya está tomando fluvoxamina debe suspenderse el tratamiento con este medicamento antes de iniciar el tratamiento con KitosCell.
También debe evitarse otros tratamientos que inhiban CYP1A2 u otras isoenzimas CYP que puedan intervenir en el metabolismo de KitosCell® LP tabletas (CYP2C9, 2C19 y 2 D6). Enfermedad hepática terminal. Insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

Reacciones adversas:

Sus efectos secundarios han sido leve y de manera transitoria. A dosis terapéutica, se han reportado síntomas digestivos como gastralgia, náuseas o mareo, que disminuyen si es ingerido después de los alimentos. Y ocasionalmente se ha presentado dermatitis por fotosensibilidad. Dichos efectos secundarios no han ameritado la suspensión o

retiro del tratamiento; ya que cuando se han presentado, desaparecen en el término de dos a tres semanas.

Interacciones:

El uso concomitante de algunos fármacos inductores moderados de CYP1A2 puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona, ya que Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y otras isoenzimas CYP, metabolizan menos del 13%.
No se recomienda consumir jugo de toronja de manera simultánea con KitosCell® LP tabletas, ya que la toronja puede causar inhibición de la CYP1A2.
Se recomienda realizar una valoración profunda de tratamientos conjuntamente con Fluvoxamina u otros potentes inhibidores del CYYP1A2 o de otras isoenzimas CYP como serían: Amiodarona, Fluconazol, Cloranfenicol, Fluoxetina, Paroxetina, Ciprofloxacino, Rifampicina o Propafenona.
También debe evaluarse el uso de KitosCell® LP tabletas conjuntamente con tabaco, ya que esté, puede inducir la producción de enzimas hepáticas, por ello, aumentar el aclaramiento de KitosCell® LP y consecuentemente reducir la efectividad del mismo

Dosificación y Grupo Etario:

Posología
KitosCell® LP debe tomarse con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.
Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis según recomendación del médico hasta alcanzar la dosis de 2400 mg/día.

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015003853, generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.6., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta lo siguiente:

- **Falta claridad en la respuesta radiológica, sobre las exacerbaciones agudas y la tos,**
- **No hay claridad sobre las presentaciones en el sentido de si son convencionales o de liberación prolongada.**
- **La Sala reitera su inquietud con esta solicitud de evaluación farmacológica, dado que anteriormente fue hecha para una indicación diferente a la actual solicitud.**

3.1.1.4. BLINCYTO

Expediente : 20085448
Radicado : 2014151249/2015072295
Fecha : 2015/06/09
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG

Composición: Cada vial contiene 38,5 µg de blinatumomab.
Después de reconstituir con 3 mL, el volumen total resultante de solución reconstituida es de 3,1 mL y cada mL contiene 12,5 µg de blinatumomab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución

Indicaciones: Blincyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria

Contraindicaciones: Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al blinatumomab u otro componente de la formulación del producto

Precauciones y Advertencias: Eventos Neurológicos, Infecciones, Síndrome de Liberación de Citoquinas, Reacciones a la Infusión, Síndrome de Lisis Tumoral, Neutropenia y Neutropenia Febril, Errores de Preparación y Administración del Medicamento, Elevación de las Enzimas Hepáticas, Leucoencefalopatía.

Reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: Otras infecciones por patógenos, bacterianas, fúngicas, virales; neumonía y septicemia.

Trastornos del sistema linfático y de la sangre:
Neutropenia febril, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfopenia e histiocitosis hemofagocítica.

Trastornos del sistema inmunológico
Síndrome de liberación de citoquinas, tormenta de citoquinas e hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:
Hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral e hipoalbuminemia.
Trastornos psiquiátricos: Insomnio, confusión, desorientación.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, temblor, mareo, encefalopatía, parestesia, afasia, convulsión, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo y trastorno del habla.

Trastornos cardiacos: Taquicardia

Trastornos vasculares: Hipotensión y síndrome de fuga capilar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Tos

Trastornos gastrointestinales: Nauseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal y vómito.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo: Sarpullido

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia y dolor óseo

Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración: Pirexia, edema periférico, fatiga, escalofríos, dolor de pecho y edema

Exámenes Complementarios: aumento de peso, disminución de inmunoglobulinas, aumento de bilirrubina en la sangre, aumento de enzimas hepáticas incluido alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma glutamiltransferasa

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Reacciones relacionadas con infusión y síntomas asociados incluidos sibilancias, rubefacción, edema facial, disnea, hipotensión e hipertensión

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte la actividad de la enzima CYP450.

Dosificación y Grupo Etario:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua liberada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 4 semanas de infusión continua. Cada ciclo del tratamiento se separa por un intervalo de reposo sin tratamiento de 2 semanas. Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.
Las bolsas para infusión de Blincyto deben mezclarse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis Inicial:
La dosis inicial recomendada de Blincyto en el primer ciclo es de 9 mcg/día durante 1 semana (primeros 7 días) del tratamiento.

Dosis Subsiguientes:
Aumentar la dosis a 28 mcg/día empezando la semana 2 hasta la semana 4 del primer ciclo.
Todos los ciclos subsiguientes deben dosificarse a 28 mcg/día durante el periodo de tratamiento de 4 semanas.
Se recomienda hospitalización como mínimo en los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de todos los ciclos subsiguientes (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 o más horas), se recomienda supervisión por un profesional de la salud u hospitalización.

Vía de Administración: Infusión 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. 2015003778, generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.7., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica
-Declaración de nueva entidad química del principio activo Blinatumomab según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
-Inserto versión 1.0 de 10 de octubre de 2014.
-Información para Prescribir versión 1.0 de 10 de octubre de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto el interesado no presenta información adicional que aporte elementos de juicio nuevos que permitan concluir favorablemente sobre la utilidad del producto de acuerdo al balance riesgo beneficio, ya que se insiste en la necesidad de conocer los resultados finales de los estudios Fase III que se encuentran en curso.

3.1.1.5. ALPROLIX® 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI

Expediente : 20087839
Radicado : 2014171500/2015072118
Fecha : 2015/06/05
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Composición: Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc) 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado con diluyente para reconstituir a solución para infusion

Indicaciones: Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

- Control y prevención de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio,
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Contraindicaciones: Alprolix® está contraindicado en individuos que tienen una historia conocida de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y Advertencias:

- Alprolix® no está indicado para inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B.
- Reacciones de hipersensibilidad
- Anticuerpos neutralizantes (inhibidores
- Complicaciones tromboembólicas
- Monitoreo de exámenes de laboratorio
- Contenido de sacarosa

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunes (incidencia ≥ 1%) reportadas en estudios clínicos fueron cefalea y parestesia oral.

Clase de órganos y sistemas	Reacciones adversas (RA)	Número de pacientes (%) N=119*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Disgeusia	2 (1.7) 1 (0.8) 1 (0.8)
Trastornos gastrointestinales	Parestesia oral Mal aliento	2 (1.7) 1 (0.8)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga Dolor en el sitio de la infusión	1 (0.8) 1 (0.8)
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	1 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva	1 (0.8)
Trastornos vasculares	Hipotensión	1 (0.8)

*119 pacientes previamente tratados (PTPs) en terapia de profilaxis de rutina o episódica (a demanda)

Interacciones: No se reportan

Dosificación y Grupo Etario:

- La dosis y duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la ubicación y extensión del sangrado, así como la condición clínica del paciente.
- Una UI de Alprolix® por kg de peso corporal incrementa el nivel circulante de factor IX en 1% (UI/dL). Estimar la dosis requerida o el incremento pico esperado *in vivo* en el nivel de factor IX expresado como UI/dL (o % de normal) usando las siguientes fórmulas:

UI/dL (o % de normal) = (Dosis total [UI]/Peso corporal [kg]) x Recuperación (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso Corporal (kg) x Elevación Deseada del Factor IX (UI/dL o, % de normal) x Recuperación Recíproca (UI/kg por UI/dL)

El ajuste de dosis puede ser necesario en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Para pacientes de 12 años de edad o mayores, generalmente no se requiere un ajuste de dosis. Los niños menores de 12 años de edad pueden tener una eliminación mayor del factor IX ajustada al peso corporal, vida media más corta, y menor recuperación. Puede requerirse una dosis mayor por kilogramo de peso corporal o dosis más frecuentes en estos pacientes

Profilaxis de rutina

- Los esquemas de inicio recomendados son 50 UI/kg una vez a la semana, o 100 UI/kg una vez cada 10 días.
- Ajustar el esquema de dosis basado en la respuesta individual.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015004336 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015 numeral 3.1.1.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de la información farmacológica para el producto de la referencia.
- Aprobación del inserto versión 1 Diciembre 18, 2014.
- Aprobación de la información para prescribir 1 Diciembre 18, 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015 numeral 3.1.1.9., por cuanto anexa la información solicitada sobre la caracterización molecular y fisicoquímica utilizando métodos de última generación, que permiten un alto nivel de comparabilidad con la referencia estándar utilizada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc (rFIXFc) 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado con diluyente para reconstituir a solución para infusion

Indicaciones: Alprolix®, factor de coagulación IX (recombinante), proteína de fusión Fc, es un concentrado de factor de coagulación IX recombinante derivado de ADN indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX) para:

- **Control y prevención de episodios de sangrado,**
- **Manejo perioperatorio,**
- **Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado.**

Contraindicaciones: Alprolix® está contraindicado en individuos que tienen una historia conocida de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y Advertencias:

- Alprolix® no está indicado para inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B.
- Reacciones de hipersensibilidad
- Anticuerpos neutralizantes (inhibidores
- Complicaciones tromboembólicas
- Monitoreo de exámenes de laboratorio
- Contenido de sacarosa

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunes (incidencia ≥ 1%) reportadas en estudios clínicos fueron cefalea y parestesia oral.

Clase de órganos y sistemas	Reacciones adversas (RA)	Número de pacientes (%) N=119*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Disgeusia	2 (1.7) 1 (0.8) 1 (0.8)
Trastornos gastrointestinales	Parestesia oral Mal aliento	2 (1.7) 1 (0.8)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga Dolor en el sitio de la infusión	1 (0.8) 1 (0.8)
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	1 (0.8)
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva	1 (0.8)
Trastornos vasculares	Hipotensión	1 (0.8)

***119 pacientes previamente tratados (PTPs) en terapia de profilaxis de rutina o episódica (a demanda)**

Interacciones: No se reportan

Dosificación y Grupo Etario:

- **La dosis y duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la ubicación y extensión del sangrado, así como la condición clínica del paciente.**
- **Una UI de Alprolix® por kg de peso corporal incrementa el nivel circulante de factor IX en 1% (UI/dL). Estimar la dosis requerida o el incremento pico esperado *in vivo* en el nivel de factor IX expresado como UI/dL (o % de normal) usando las siguientes fórmulas:**

UI/dL (o % de normal) = (Dosis total [UI]/Peso corporal [kg]) x Recuperación (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso Corporal (kg) x Elevación Deseada del Factor IX (UI/dL o, % de normal) x Recuperación Recíproca (UI/kg por UI/dL)

El ajuste de dosis puede ser necesario en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Para pacientes de 12 años de edad o mayores, generalmente no se requiere un ajuste de dosis. Los niños menores de 12 años de edad pueden tener una eliminación mayor del factor IX ajustada al peso corporal, vida media más

corta, y menor recuperación. Puede requerirse una dosis mayor por kilogramo de peso corporal o dosis más frecuentes en estos pacientes

Profilaxis de rutina

- **Los esquemas de inicio recomendados son 50 UI/kg una vez a la semana, o 100 UI/kg una vez cada 10 días.**
- **Ajustar el esquema de dosis basado en la respuesta individual.**

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar inserto versión 1 Diciembre 18, 2014 y la información para prescribir 1 Diciembre 18, 2014, 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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.6. IMLYGIC

Expediente : 20086691
Radicado : 2014163090/2015077442
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Biovex Inc

Composición:

Cada vial de un solo uso contiene 1 mL de volumen aplicable de talimogene laherparepvec a una concentración nominal de 1 x 10^6 (1 millón) de unidades formadoras de placa (UFP)/mL o de 1 x 10^8 (100 millones) de UFP/mL.

Forma farmacéutica: Solución para inyección intralesional

Presentaciones:

Imlygic se suministra en viales de un solo uso de 1 mL cada uno, en dos concentraciones distintas:

- 10^6 (1 millón) UFP/mL – Únicamente para la dosis inicial.
- 10^8 (100 millones) UFP/mL – Para todas las dosis subsiguientes.

Indicaciones: Imlygic es un agente inmunoterapéutico oncolítico indicado para el tratamiento de melanoma metastásico regional o distante.

Contraindicaciones: Imlygic está contraindicado en:
Pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes con deficiencias inmunológicas severas, adquiridas o congénitas, celulares o humorales). Estos pacientes pueden estar en riesgo de infección herpética diseminada que amenaza la vida.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones y Advertencias Especiales de Uso:

Pacientes Inmunocomprometidos:
No se han realizado estudios con Imlygic en pacientes inmunocomprometidos. Con base en datos en animales, los pacientes altamente inmunocomprometidos pueden estar en riesgo aumentado de infección herpética diseminada y no deben recibir tratamiento con Imlygic
Pueden darse casos de infección herpética diseminada también en pacientes inmunocomprometidos (como aquellos con VIH/SIDA, leucemia, linfoma, inmunodeficiencia variable común, o aquellos que hayan recibido tratamiento crónico con altas dosis de esteroides u otros agentes inmunosupresores). Tenga en cuenta los riesgos y beneficios antes de administrar Imlygic a estos pacientes.

Exposición Accidental a Imlygic:
La exposición accidental a Imlygic puede dar lugar a la transmisión de Imlygic y a la infección por herpes. El personal de salud y los contactos cercanos (miembros del hogar, cuidadores, parejas sexuales o personas con que comparten lecho) deben evitar el contacto directo con lesiones inyectadas o con fluidos corporales de los pacientes que recibieron tratamiento. Se ha reportado punción accidental con aguja y salpicadura en el personal de salud durante la preparación y administración de Imlygic.

Se debe recomendar a los pacientes evitar tocar o rascar los sitios de inyección, dado que esto podría causar la transferencia involuntaria de Imlygic a otras áreas del cuerpo.

Los contactos cercanos que se encuentren en estado de embarazo o en condición de inmunosupresión no deben manipular las prendas del paciente o limpiar sus sitios de inyección.

Se debe recomendar a los cuidadores la utilización de guantes de protección durante la asistencia de los pacientes en el cambio o aplicación de los vendajes oclusivos y seguir al pie de la letra las precauciones de seguridad con relación a la eliminación de vendajes utilizados y materiales de limpieza.

En caso de exposición accidental a Imlygic, se debe recomendar a los individuos expuestos la realización de una limpieza meticulosa del área afectada con agua y jabón y/o desinfectante. Si se presentan signos o síntomas de infección herpética, deben acudir a su servicio de salud. Imlygic es sensible a aciclovir.

Infección por Herpes en Pacientes Tratados con Imlygic:
Se han reportado en estudios clínicos infecciones herpéticas (incluidas herpes labial y queratitis herpética) en pacientes tratados con Imlygic. Se debe recomendar el seguimiento de las prácticas estándar de higiene a los pacientes que presenten infección por herpes con el fin de prevenir la transmisión del virus.

Imlygic es sensible al aciclovir. Tenga en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento previamente a la administración de aciclovir y otros agentes antivirales indicados para el tratamiento de las infecciones por herpes. La efectividad de Imlygic puede verse alterada por la utilización de estos agentes.

Celulitis del Sitio de Inyección:
Puede presentarse necrosis o ulceración del tejido tumoral durante el tratamiento con Imlygic. Se ha reportado celulitis y sepsis bacteriana. Se recomiendan cuidados de la herida y medidas minuciosas de prevención de infecciones, particularmente si la necrosis tisular da lugar a heridas abiertas.

Alteraciones de Cicatrización en el Sitio de Inyección:
Se han reportado en estudios clínicos alteraciones de la cicatrización en el sitio de inyección. Imlygic puede aumentar el riesgo de alteraciones de la cicatrización en pacientes con factores de riesgo subyacentes (por ejemplo, radioterapia previa en el sitio de inyección o lesiones en áreas con vascularización escasa).

Tenga en cuenta los riesgos y beneficios de Imlygic previamente a la continuación del tratamiento si se presentan infecciones persistentes o cicatrización retardada.

Eventos mediados Inmunológicamente:
Se han reportado en los estudios clínicos eventos mediados inmunológicamente entre los que se encuentran glomerulonefritis, vasculitis, neumonitis y exacerbación de psoriasis en pacientes tratados con Imlygic.

Tenga en cuenta los riesgos y beneficios de Imlygic antes de iniciar tratamiento en pacientes que padecen enfermedades autoinmunes subyacentes, o antes de la continuación del tratamiento en pacientes que hayan presentado eventos mediados inmunológicamente.

Plasmacitoma en el Sitio de Inyección:
Se ha reportado la presentación de plasmacitoma en las áreas colindantes al sitio de inyección posteriormente a la administración de Imlygic. Tenga en cuenta los riesgos y beneficios de Imlygic en pacientes con mieloma múltiple o en aquellos que presenten plasmacitoma durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (≥ 25%) en pacientes tratados con Imlygic fueron astenia, escalofríos, pirexia, náuseas, enfermedad tipo influenza y dolor en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones reportadas fueron de intensidad leve a moderada y remitieron generalmente en 72 horas. La reacción adversa más frecuentemente reportada grado 3 o de más alto grado fue celulitis.

Pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con Imlygic pirexia, escalofríos y enfermedad tipo influenza, pero fueron reportadas con más frecuencia durante los primeros 3 meses de tratamiento, particularmente en pacientes que al inicio del estudio eran seronegativos para HSV-1.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con Imlygic.

Dosificación y Grupo Etario:

Imlygic se suministra en viales de un solo uso de 1 mL cada uno, en dos concentraciones distintas:

- 10^6 (1 millón) UFP/mL – Únicamente para la dosis inicial.
- 10^8 (100 millones) UFP/mL – Para todas las dosis subsiguientes.

Grupo etario: ≥ 18 años de edad.
La seguridad y eficacia de Imlygic no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Vía de Administración: Imlygic se administra por medio de inyección intralesional en lesiones cutáneas, subcutáneas y/o nodulares, que sean visibles, palpables o detectables por medio de guía de ultrasonido.

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. 2015004317 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.1.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica
-Declaración como Nueva Entidad Química y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085 para el principio activo talimogene laherparepvec
-Inserto para paciente versión 1.0 de 11/06/15
-Información para prescribir versión 1.0 de 21/10/14

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala considera que no hubo una respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015 numeral 3.1.1.3., dado que el interesado no presenta información adicional; por lo tanto se ratifica que debe presentar estudios clínicos fase III comparativos, incluyendo los resultados de los estudios en curso, que permitan establecer el balance riesgo beneficio del medicamento en la indicación propuesta, teniendo en cuenta las características de manejo del producto, por tratarse de un virus modificado con propiedades oncolíticas. Por lo anterior se recomienda negar la solicitud de evaluación farmacológica e inclusión en norma del producto de la referencia.

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:

- 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 Sovaldl® 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 (*Hypericum perforatum*)	↓ 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, tacrolimús 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 monoinfectados 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

a. 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.

b. 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

a. La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas.

b. 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 m^2) 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

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

3.1.1.5. GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONAVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269
Radicado : 2015063430
Fecha : 2015/05/21
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene aproximadamente Proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg de proteína L1 VPH 52, y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión de administración intramuscular

Indicaciones: GardasiL®9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 años de edad en adelante para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).
Gardasil® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:
• Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
• Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:
• Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
• Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
• Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
• Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
• NIV grado 1 y NIVa grado 1
• Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Gardasil® 9 está indicada en niños y hombres de 9 años de edad en adelante para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:
• Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
• Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11
Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:
• Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Contraindicaciones: Gardasil® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a Gardasi® 9 o Gardasi® o cualquiera de los principios inactivos en cualquiera de las vacunas.
Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasi® 9 o Gardasil® no deben recibir dosis adicionales de Gardasil® 9.

Precauciones y Advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con Gardasil® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para utilizarse para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres cervical, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protegerá frente a las enfermedades que no son causadas por el VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico apropiado siempre debe estar disponible de inmediato en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, algunas veces asociado con caídas, ha ocurrido después de la vacunación contra el VPH. Por lo tanto, se debe observar cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de Gardasil® 9.

La decisión de administrar o retardar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la severidad de los síntomas y su etiología. Fiebre leve en sí y la infección respiratoria superior leve no son generalmente contraindicaciones de la vacunación.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una reducción en la respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir sangrado después de una administración intramuscular en estos individuos.
Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos con Gardasil® 9 y Gardasil®:

La seguridad de Gardasil® 9 se evaluó en 6 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 005, 006, 007, 009) que incluían 13.307 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® 9 y tuvieron seguimiento de seguridad. El Protocolo 001 y Protocolo 009 incluyeron 7.378 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® y tuvieron seguimiento de seguridad. Las vacunas se administraron en el día de enrolamiento y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses de ahí en adelante. La seguridad se evaluó utilizando la vigilancia asistida por tarjeta de reporte

de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) para los 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o Gardasil®.

Los individuos que fueron monitoreados utilizando vigilancia asistida por VRC incluyeron 8.027 mujeres de 16 a 26 años de edad y 5.280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3.481 niñas y 1.799 niños) que recibieron Gardasil® 9 en el enrolamiento y 7.078 mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad que recibieron Gardasil® en el enrolamiento.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección en estudios clínicos de Gardasil® 9:

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 o Gardasil® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (Gardasil® 9=0,1% vs. Gardasil® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre Gardasil® 9 y Gardasil® en mujeres y niñas y niños.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitadas en estudios clínicos de Gardasil® 9:

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, hinchazón, y eritema se solicitaron utilizando la vigilancia asistida por VRC para los 5 días después de cada inyección de Gardasil® 9 durante los estudios clínicos.

Experiencia de estudios clínicos para Gardasil® 9 en individuos que habían sido vacunados previamente con Gardasil®:

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de Gardasil® 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de Gardasil®. El intervalo de tiempo entre la última inyección de Gardasil® y la primera inyección de Gardasil® 9 varió aproximadamente de 12 a 36 meses. A los individuos se les administró Gardasil® 9 o placebo de solución salina y la seguridad se evaluó utilizando vigilancia asistida por VRC durante 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o placebo de solución salina en estos individuos. Los individuos que fueron monitoreados incluyeron 608 individuos que recibieron Gardasil® 9 y 305 individuos que recibieron placebo de solución salina. Unos pocos (0,5%) individuos que recibieron Gardasil® 9 descontinuaron debido a las reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 en una frecuencia de al menos 1,0% y también en una frecuencia mayor a la observada entre los receptores de placebo de solución salina se muestran en la

Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre los individuos vacunados con Gardasil®9 quienes fueron vacunados previamente con Gardasil® y aquellos que no tenían experiencia previa (naive) a la vacunación contra el VPH.

Experiencia de estudios clínicos para la administración concomitante de Gardasil® 9 con otras vacunas:

La seguridad de Gardasil® 9 cuando es administrada concomitantemente con otras vacunas se evaluó en estudios clínicos.

Se observó un aumento en la hinchazón del sitio de inyección reportada en el sitio de inyección para Gardasil® 9 cuando Gardasil® 9 se administró concomitantemente con la vacuna diftérica, tetánica, tos ferina acelular (componente acelular), poliomielítica (inactivada), (contenido de antígeno(s) reducido adsorbidos) (dTap-IPV) o Vacuna adsorbida de toxoide de tétano, toxoide reducido de difteria y tos ferina acelular (Tdap) y Vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) si se compara con la vacunación no concomitante. La mayoría de la hinchazón del sitio de inyección observada con la administración concomitante con otras vacunas se reportó como leve a moderada en intensidad.

Experiencia poscomercialización:
Las siguientes experiencias adversas se han reportado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de Gardasil® y también se pueden observar en la experiencia poscomercialización con Gardasil® 9. La experiencia de seguridad poscomercialización con Gardasil® es relevante para Gardasil® 9 debido a que las vacunas son similares en composición y contienen proteínas L1 VPH de 4 de los mismos tipos de VPH. Debido a que estas experiencias se reportaron de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.
Infecciones e Infestaciones: celulitis
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.
Trastornos de sistema nervioso: encefalomielitis diseminada aguda, mareo, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope algunas veces acompañado por movimientos tónico clónicos.
Trastornos gastrointestinales: nauseas, vómito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, y urticaria.

Interacciones:

Uso con otras vacunas:
Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® 9 se puede administrar de forma concomitante (en un sitio de inyección diferente) con Menactra [Vacuna conjugada de polisacáridos bacterianos de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) con toxoide diftérico], Adacel [Vacuna adsorbida de toxoides de tétano, toxoide de difteria reducida y Tos ferina acelular (Tdap)], y Repevax [Vacuna de difteria, tetános, tos ferina (componente acelular), poliomielitis (inactivada), (contenido reducido de antígeno(s) adsorbidos)] (dTap-IPV).

Uso con anticonceptivos hormonales:
En 7.269 mujeres (de 16 a 26 años de edad), el 60,2% utilizaron anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. Parece que el uso de anticonceptivos hormonales no afecta el tipo de respuestas inmunes específicas a Gardasil® 9.

Uso con esteroides:
Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, anti-metabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, y corticosteroides (utilizados en dosis superiores a las fisiológicas) pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

Dosificación y Grupo Etario:

Gardasil® 9 se debe administrar por vía intramuscular como 3 dosis diferentes de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida
Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis
Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se motiva a que los individuos se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. Si un esquema de vacunación alterno es necesario, la segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis.

El grupo etario se describe en la sección de indicaciones.

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
-Inserto CCDS-V503-I-032014
-Información para prescribir CCDS-V503-I-032014

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 dosis de 0,5 mL contiene aproximadamente Proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg de proteína L1 VPH 52, y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión de administración intramuscular

Indicaciones: GardasiL®9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).

Gardasil® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:
• Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
• Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

• Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
• Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
• Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
• Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
• NIV grado 1 y NIVa grado 1
• Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Gardasil® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:
• Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
• Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11
Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:
• Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Contraindicaciones: Gardasil® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a Gardasil® 9 o Gardasil® o cualquiera de los principios inactivos en cualquiera de las vacunas.
Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® 9 o Gardasil® no deben recibir dosis adicionales de Gardasil® 9.

Precauciones y Advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con Gardasil® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para utilizarse para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres cervical, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protegerá frente a las enfermedades que no son causadas por el VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico apropiado siempre debe estar disponible de inmediato en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, algunas veces asociado con caídas, ha ocurrido después de la vacunación contra el VPH. Por lo tanto, se debe observar cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de Gardasil® 9.

La decisión de administrar o retardar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la severidad de los síntomas y su etiología. Fiebre leve en sí y la infección respiratoria superior leve no son generalmente contraindicaciones de la vacunación.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una reducción en la respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir sangrado después de una administración intramuscular en estos individuos.
Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos con Gardasil® 9 y Gardasil®:

La seguridad de Gardasil® 9 se evaluó en 6 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 005, 006, 007, 009) que incluían 13.307 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® 9 y tuvieron seguimiento de seguridad. El Protocolo 001 y Protocolo 009 incluyeron 7.378 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® y tuvieron seguimiento de seguridad. Las vacunas se administraron en el día de enrolamiento y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses de ahí en adelante. La seguridad se evaluó utilizando la vigilancia asistida por tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) para los 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o Gardasil®.

Los individuos que fueron monitoreados utilizando vigilancia asistida por VRC incluyeron 8.027 mujeres de 16 a 26 años de edad y 5.280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3.481 niñas y 1.799 niños) que recibieron Gardasil® 9 en el enrolamiento y 7.078 mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad que recibieron Gardasil® en el enrolamiento.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección en estudios clínicos de Gardasil® 9:

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 o Gardasil® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (Gardasil® 9=0,1% vs. Gardasil® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre Gardasil® 9 y Gardasil® en mujeres y niñas y niños.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitadas en estudios clínicos de Gardasil® 9:

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, hinchazón, y eritema se solicitaron utilizando la vigilancia asistida por VRC para los 5 días después de cada inyección de Gardasil® 9 durante los estudios clínicos.

Experiencia de estudios clínicos para Gardasil® 9 en individuos que habían sido vacunados previamente con Gardasil®:

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de Gardasil® 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de Gardasil®. El intervalo de tiempo entre la última inyección de Gardasil® y la primera inyección de Gardasil® 9 varió aproximadamente de 12 a 36 meses. A los individuos se les administró Gardasil® 9 o placebo de solución salina y la seguridad se evaluó utilizando vigilancia asistida por VRC durante 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o placebo de solución salina en estos individuos. Los individuos que fueron monitoreados incluyeron 608 individuos que recibieron Gardasil® 9 y 305 individuos que recibieron placebo de solución salina. Unos pocos (0,5%) individuos que recibieron Gardasil® 9 descontinuaron debido a las reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 en una frecuencia de al menos 1,0% y también en una frecuencia mayor a la observada entre los receptores de placebo de solución salina se muestran en la Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre los individuos vacunados con Gardasil®9 quienes fueron vacunados previamente con Gardasil® y aquellos que no tenían experiencia previa (naive) a la vacunación contra el VPH.

Experiencia de estudios clínicos para la administración concomitante de Gardasil® 9 con otras vacunas:

La seguridad de Gardasil® 9 cuando es administrada concomitantemente con otras vacunas se evaluó en estudios clínicos.

Se observó un aumento en la hinchazón del sitio de inyección reportada en el sitio de inyección para Gardasil® 9 cuando Gardasil® 9 se administró concomitantemente con la vacuna diftérica, tetánica, tos ferina acelular (componente acelular), poliomielítica (inactivada), (contenido de antígeno(s) reducido adsorbidos) (dTap-IPV) o Vacuna adsorbida de toxoide de tétano, toxoide reducido de difteria y tos ferina acelular (Tdap) y Vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) si se compara con la vacunación no concomitante. La mayoría de la hinchazón del sitio de inyección observada con la administración concomitante con otras vacunas se reportó como leve a moderada en intensidad.

Experiencia poscomercialización:
Las siguientes experiencias adversas se han reportado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de Gardasil® y también se pueden observar en la experiencia poscomercialización con Gardasil® 9. La experiencia de seguridad poscomercialización con Gardasil® es relevante para Gardasil® 9 debido a que las vacunas son similares en composición y contienen proteínas L1 VPH de 4 de los mismos tipos de VPH. Debido a que estas experiencias se reportaron de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.
Infecciones e Infestaciones: celulitis
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.
Trastornos de sistema nervioso: encefalomielitis diseminada aguda, mareo, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope algunas veces acompañado por movimientos tónico clónicos.
Trastornos gastrointestinales: nauseas, vómito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar.
Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, y urticaria.

Interacciones:

Uso con otras vacunas:

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® 9 se puede administrar de forma concomitante (en un sitio de inyección diferente) con Menactra [Vacuna conjugada de polisacáridos bacterianos de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) con toxoide diftérico], Adacel [Vacuna adsorbida de toxoides de tétano, toxoide de difteria reducida y Tos ferina acelular (Tdap)], y Repevax [Vacuna de difteria, tetános, tos ferina (componente acelular), poliomielitis (inactivada), (contenido reducido de antígeno(s) adsorbidos)] (dTap-IPV).

Uso con anticonceptivos hormonales:
En 7.269 mujeres (de 16 a 26 años de edad), el 60,2% utilizaron anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. Parece que el uso de anticonceptivos hormonales no afecta el tipo de respuestas inmunes específicas a Gardasil® 9.

Uso con esteroides:
Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, anti-metabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, y corticosteroides (utilizados en dosis superiores a las fisiológicas) pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

Dosificación y Grupo Etario:

Gardasil® 9 se debe administrar por vía intramuscular como 3 dosis diferentes de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida
Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis
Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se motiva a que los individuos se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. Si un esquema de vacunación alterno es necesario, la segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis.
El grupo etario se describe en la sección de indicaciones.

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N20

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

En cuanto a la solicitud de nueva entidad químida, la Sala considera no declararlo dado que corresponde a una nueva reformulación de un producto que ya se encuentra aprobado en Normas Farmacológicas. Ademas es un producto de interés para la Salud pública.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. VISUDYNE® POLVO PARA SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 19907963
Radicado : 2015069467
Fecha : 2015/06/02
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Par Sterile Products LLC

Composición: 15,00000 mg de verteporfina (benzoporfirina)

Forma farmacéutica: Polvo para solucion para infusion

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con neovascularización coroidea subfoveal predominantemente clásica u oculta debida a la degeneración macular relacionada con la edad, o con neovascularización coroidea subfoveal derivada de miopía patológica u otras enfermedades maculares.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Porfiria. No disolver en soluciones salinas.

Advertencias y precauciones:

Fotosensibilidad después del tratamiento:

Los pacientes que reciban Visudyne serán fotosensibles durante las 48 horas posteriores a la infusión. En ese periodo habrán de protegerse la piel, los ojos u otros órganos de la luz solar directa o la luz de interior intensa, como la de los salones de bronceado, las lámparas halógenas fuertes o la iluminación de alta potencia de los quirófanos o los consultorios odontológicos. Evitarán, asimismo, la exposición prolongada a la luz emitida por ciertos dispositivos médicos, como los oxímetros de pulso, durante las 48 horas posteriores a la administración de Visudyne. Si es necesaria una intervención quirúrgica de urgencia en las 48 horas posteriores al tratamiento, deberá protegerse de la luz intensa la mayor proporción posible de tejidos internos.

Los pacientes que deban salir a la luz del día en las 48 horas posteriores al tratamiento habrán de protegerse la piel con prendas de protección y los ojos con gafas oscuras. Los filtros solares contra la radiación UV no protegen eficazmente frente a las reacciones de fotosensibilidad.

La luz ambiental de interior es inocua. Los pacientes no deben permanecer en la oscuridad y se les debe animar a exponer la piel a dicha luz ambiental, porque ello les ayudará a eliminar más rápidamente el medicamento a través de la piel por un mecanismo denominado fotodecoloración (*photobleaching*).

Uso en pacientes con disfunción hepática:

Debe sopesarse con prudencia el tratamiento con Visudyne en caso de obstrucción biliar o disfunción hepática moderada o grave, ya que no se tiene experiencia en este tipo de pacientes.

Descenso de la agudeza visual:

En los pacientes que experimenten una pérdida de visión considerable (equivalente a cuatro líneas o más) en la semana posterior al tratamiento éste no debe repetirse, al menos hasta que recuperen por completo la agudeza visual previa al tratamiento y el médico haya sopesado detenidamente los posibles beneficios y los riesgos de repetirlo.

Extravasación:

La extravasación de Visudyne puede causar dolor intenso, inflamación, hinchazón, aparición de ampollas o cambios de color en el lugar de inyección, sobre todo si éste se expone a la luz. Puede ser necesario administrar analgésicos para aliviar el dolor.

Para evitar la extravasación deben adoptarse las precauciones convencionales siguientes, aunque no son las únicas: antes de empezar a administrar la infusión de

Visudyne se colocará una vía de infusión IV por goteo que deberá vigilarse; para la infusión se utilizará la vena de mayor calibre del brazo, a ser posible de la flexura del codo, y se evitarán las pequeñas venas del dorso de la mano. Si Visudyne se extravasa, debe detenerse de inmediato la infusión. La zona de la extravasación ha de mantenerse totalmente protegida de la luz directa hasta que la hinchazón y el cambio de color hayan desaparecido, para evitar que se produzca una quemadura local que podría ser intensa, y se aplicarán compresas frías sobre la zona de inyección.

Supervisión médica durante la infusión:

Se han descrito dolor torácico, reacciones vasovagales y reacciones de hipersensibilidad que, en raras ocasiones, pueden ser graves. Tanto las reacciones vasovagales como las de hipersensibilidad se asocian a síntomas generales como síncope, sudación, mareos, exantema, disnea, crisis vasomotoras y alteraciones de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Durante la infusión de Visudyne, los pacientes deben estar bajo vigilancia médica.

Uso en pacientes anestesiados:

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Visudyne en pacientes anestesiados. En cerdos sedados o anestesiados, una dosis de Visudyne más de diez veces superior a la dosis recomendada en los pacientes y administrada en forma de inyección intravenosa rápida (bolo) tuvo graves repercusiones hemodinámicas, incluida la muerte, probablemente por activación del complemento. La administración de difenhidramina antes de la infusión de Visudyne redujo estos efectos, lo que apunta a un posible papel de la histamina en el proceso. Los efectos no se observaron en cerdos conscientes no sedados, ni en otras especies, incluido el hombre. En sangre humana *in vitro*, concentraciones plasmáticas de verteporfina más de cinco veces superiores a la máxima prevista en los pacientes tratados causaron una débil activación del complemento. No se han notificado casos de activación del complemento de trascendencia clínica en los ensayos clínicos, pero no puede descartarse el riesgo de reacciones anafilácticas por activación del complemento.

Tratamiento del segundo ojo:

En los ensayos controlados sólo se trató un ojo en cada paciente. Sin embargo, si se considera necesario tratar el segundo ojo, se le debe aplicar luz inmediatamente después de aplicarla en el primer ojo, y cuidando de que no hayan transcurrido más de 20 minutos desde el comienzo de la infusión.

Uso de láseres incompatibles:

El uso de láseres incompatibles que no generan luz de las características necesarias para la fotoactivación de Visudyne podría dar lugar a tratamientos incompletos debido a una fotoactivación parcial del medicamento, a tratamientos excesivos por una sobreactivación de éste o a lesiones de los tejidos normales circundantes.

Conducir y utilizar máquinas:

Después del tratamiento con Visudyne, los pacientes pueden sufrir alteraciones visuales transitorias, como visión anormal, disminución de la agudeza visual o defectos del campo visual, que pueden interferir con la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Los pacientes no deben conducir ni utilizar maquinaria mientras persistan dichos síntomas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), infrecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido	Categoría de frecuencia (CIOMS III)
Trastornos oculares	
Desprendimiento de retina (no regmatógeno)	Infrecuente
Hemorragia subretiniana o retiniana	Infrecuente
Hemorragia intravítrea	Infrecuente
Visión anormal	Frecuente
Disminución de la visión	Frecuente
Defecto del campo visual	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Infrecuente

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido	Categoría de frecuencia (CIOMS III)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Astenia	Infrecuente
Edema	Frecuente
Inflamación	Frecuente
Extravasación	Frecuente
Fiebre	Infrecuente
Dolor	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Dorsalgia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Hipoestesia	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Cambio de color	Infrecuente
Reacción de fotosensibilidad	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hemorragia	Infrecuente
Hipertensión arterial	Infrecuente

En la farmacovigilancia de Visudyne se han registrado las reacciones adversas que se indican a continuación (tabla 2). Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar la frecuencia de estas reacciones de manera fiable, por lo que se clasifica como desconocida.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido
Trastornos oculares
Vasos retinianos o coroideos no perfundidos
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina
Edema retiniano
Edema macular

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido
Trastornos cardiacos
Frecuencia cardiaca irregular
Dolor torácico
Mareos
Disnea
Síncope
Trastornos gastrointestinales
Dolor pélvico
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Malestar
Dolor torácico
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo
Dorsalgia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Dolor en el sitio de la infusión
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso
Cefalea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Ampolla
Prurito
Exantema
Hiperhidrosis
Urticaria
Trastornos vasculares
Fluctuación de la tensión arterial
Crisis vasomotoras
Presíncope

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones farmacológicas en seres humanos.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta:

Otros fármacos fotosensibilizantes:

Es posible que el uso concomitante de otros fármacos fotosensibilizantes (como tetraciclinas, sulfamidas, fenotiazinas, sulfonilurea, hipoglucemiantes, diuréticos tiacídicos y griseofulvina) aumente las posibilidades de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad.

Fármacos que incrementan la captación de verteporfina en el endotelio vascular:

Se sabe que algunos fármacos tales como los antagonistas del calcio o la polimixina B, así como la radioterapia, alteran el endotelio vascular y pueden causar una mayor captación tisular de verteporfina cuando se coadministran con esta.

Captadores de radicales libres:

Aunque no se dispone de pruebas clínicas, los antioxidantes (como el betacaroteno) o los fármacos que captan radicales libres (como el dimetilsulfóxido (DMSO), el formato, el manitol o el etanol pueden neutralizar (*quench*) las especies reactivas del oxígeno generadas por la verteporfina, lo que determinaría una menor actividad de esta.

Fármacos que antagonizan la oclusión vascular:

Dado que la oclusión vascular es el principal mecanismo de acción de la verteporfina, existe la posibilidad teórica de que fármacos como los vasodilatadores o los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (como los inhibidores del tromboxano A2) antagonicen el efecto de la verteporfina.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y modo de administración:

Solo deben administrar la terapia con Visudyne oftalmólogos con experiencia en el tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad, miopía patológica o presunta histoplasmosis ocular.

Posología:

Población destinataria general (adultos, incluidos los ancianos de 65 años en adelante):

El tratamiento con Visudyne se desarrolla en dos fases:

La primera fase consiste en una infusión intravenosa de 10 minutos de Visudyne en dosis de 6 mg/m^2 de superficie corporal, diluida en 30 ml de solución de infusión.

La segunda fase consiste en la fotoactivación de Visudyne 15 minutos después del comienzo de la infusión.

Se debe explorar a los pacientes cada tres meses y repetir el tratamiento en caso de fuga recurrente de fluoresceína en la NVC. El tratamiento con Visudyne puede administrarse cada tres meses, con un margen de dos semanas arriba o abajo.

Poblaciones especiales:

Disfunción hepática:

Debe sopesarse con prudencia el tratamiento con Visudyne en caso de obstrucción biliar o disfunción hepática moderada o grave, ya que no se tiene experiencia en este tipo de pacientes. Dado que la verteporfina se excreta fundamentalmente por vía biliar (hepática), puede que la exposición a ella aumente. La exposición a la verteporfina no aumenta significativamente en los pacientes con disfunción hepática leve y no es preciso ajustar la dosis.

Disfunción renal:

No se ha estudiado Visudyne en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, las características farmacológicas no indican que sea necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha investigado el uso en la población pediátrica. Visudyne no está indicado en esta población.

Población geriátrica (de 65 años en adelante):

La posología es la misma en los ancianos (de 65 años en adelante) que en los adultos más jóvenes.

Modo de administración:

Este medicamento solo debe administrarse como infusión intravenosa.

Para la fotoactivación se utiliza una luz roja sin efecto térmico (longitud de onda: 689 nm $\pm$ 3 nm) generada por un láser de diodo y aplicada a través de un dispositivo de fibra óptica montado en una lámpara de hendidura y una lente de contacto adecuada. Con la intensidad luminosa recomendada de 600 mW/cm^2, se tarda 83 segundos en aplicar la dosis de luz necesaria de 50 J/cm^2.

El diámetro mayor de la lesión neovascular de la coroides se mide mediante angiografía fluoresceínica y retinografía. Se recomienda utilizar retinógrafos con una magnificación comprendida entre 2,4× y 2,6×. El *spot* de tratamiento debe cubrir toda la

neovascularización, la sangre y/o la zona de bloqueo de la fluorescencia. Para garantizar el tratamiento de los bordes de lesión poco definidos, debe añadirse un margen adicional de 500 µm en torno a la lesión visible. El borde nasal del *spot* debe situarse al menos a 200 µm del borde temporal de la papila óptica. En los ensayos clínicos, el tamaño máximo del *spot* utilizado para el primer tratamiento fue de 6600 µm. Para el tratamiento de lesiones mayores que el tamaño máximo del *spot* debe aplicarse la luz sobre la mayor superficie posible de la lesión activa.
Es importante observar las anteriores recomendaciones para que el tratamiento tenga un efecto óptimo.

Vía de Administración: 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 la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con neovascularización coroidea subfoveal predominantemente clásica u oculta debida a la degeneración macular relacionada con la edad, o con neovascularización coroidea subfoveal derivada de miopía patológica u otras enfermedades maculares.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Porfiria. No disolver en soluciones salinas.

Advertencias y precauciones:

Fotosensibilidad después del tratamiento:

Los pacientes que reciban Visudyne serán fotosensibles durante las 48 horas posteriores a la infusión. En ese periodo habrán de protegerse la piel, los ojos u otros órganos de la luz solar directa o la luz de interior intensa, como la de los salones de bronceado, las lámparas halógenas fuertes o la iluminación de alta

potencia de los quirófanos o los consultorios odontológicos. Evitarán, asimismo, la exposición prolongada a la luz emitida por ciertos dispositivos médicos, como los oxímetros de pulso, durante las 48 horas posteriores a la administración de Visudyne. Si es necesaria una intervención quirúrgica de urgencia en las 48 horas posteriores al tratamiento, deberá protegerse de la luz intensa la mayor proporción posible de tejidos internos.

Los pacientes que deban salir a la luz del día en las 48 horas posteriores al tratamiento habrán de protegerse la piel con prendas de protección y los ojos con gafas oscuras. Los filtros solares contra la radiación UV no protegen eficazmente frente a las reacciones de fotosensibilidad.

La luz ambiental de interior es inocua. Los pacientes no deben permanecer en la oscuridad y se les debe animar a exponer la piel a dicha luz ambiental, porque ello les ayudará a eliminar más rápidamente el medicamento a través de la piel por un mecanismo denominado fotodecoloración (*photobleaching*).

Uso en pacientes con disfunción hepática:

Debe sopesarse con prudencia el tratamiento con Visudyne en caso de obstrucción biliar o disfunción hepática moderada o grave, ya que no se tiene experiencia en este tipo de pacientes.

Descenso de la agudeza visual:

En los pacientes que experimenten una pérdida de visión considerable (equivalente a cuatro líneas o más) en la semana posterior al tratamiento éste no debe repetirse, al menos hasta que recuperen por completo la agudeza visual previa al tratamiento y el médico haya sopesado detenidamente los posibles beneficios y los riesgos de repetirlo.

Extravasación:

La extravasación de Visudyne puede causar dolor intenso, inflamación, hinchazón, aparición de ampollas o cambios de color en el lugar de inyección, sobre todo si éste se expone a la luz. Puede ser necesario administrar analgésicos para aliviar el dolor.

Para evitar la extravasación deben adoptarse las precauciones convencionales siguientes, aunque no son las únicas: antes de empezar a administrar la infusión de Visudyne se colocará una vía de infusión IV por goteo que deberá vigilarse; para la infusión se utilizará la vena de mayor calibre del brazo, a ser posible de la flexura del codo, y se evitarán las pequeñas venas del dorso de la mano. Si Visudyne se extravasa, debe detenerse de inmediato la infusión. La zona de la

extravasación ha de mantenerse totalmente protegida de la luz directa hasta que la hinchazón y el cambio de color hayan desaparecido, para evitar que se produzca una quemadura local que podría ser intensa, y se aplicarán compresas frías sobre la zona de inyección.

Supervisión médica durante la infusión:

Se han descrito dolor torácico, reacciones vasovagales y reacciones de hipersensibilidad que, en raras ocasiones, pueden ser graves. Tanto las reacciones vasovagales como las de hipersensibilidad se asocian a síntomas generales como síncope, sudación, mareos, exantema, disnea, crisis vasomotoras y alteraciones de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Durante la infusión de Visudyne, los pacientes deben estar bajo vigilancia médica.

Uso en pacientes anestesiados:

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Visudyne en pacientes anestesiados. En cerdos sedados o anestesiados, una dosis de Visudyne más de diez veces superior a la dosis recomendada en los pacientes y administrada en forma de inyección intravenosa rápida (bolo) tuvo graves repercusiones hemodinámicas, incluida la muerte, probablemente por activación del complemento. La administración de difenhidramina antes de la infusión de Visudyne redujo estos efectos, lo que apunta a un posible papel de la histamina en el proceso. Los efectos no se observaron en cerdos conscientes no sedados, ni en otras especies, incluido el hombre. En sangre humana *in vitro*, concentraciones plasmáticas de verteporfina más de cinco veces superiores a la máxima prevista en los pacientes tratados causaron una débil activación del complemento. No se han notificado casos de activación del complemento de trascendencia clínica en los ensayos clínicos, pero no puede descartarse el riesgo de reacciones anafilácticas por activación del complemento.

Tratamiento del segundo ojo:

En los ensayos controlados sólo se trató un ojo en cada paciente. Sin embargo, si se considera necesario tratar el segundo ojo, se le debe aplicar luz inmediatamente después de aplicarla en el primer ojo, y cuidando de que no hayan transcurrido más de 20 minutos desde el comienzo de la infusión.

Uso de láseres incompatibles:

El uso de láseres incompatibles que no generan luz de las características necesarias para la fotoactivación de Visudyne podría dar lugar a tratamientos incompletos debido a una fotoactivación parcial del medicamento, a tratamientos

excesivos por una sobreactivación de éste o a lesiones de los tejidos normales circundantes.

Conducir y utilizar máquinas:

Después del tratamiento con Visudyne, los pacientes pueden sufrir alteraciones visuales transitorias, como visión anormal, disminución de la agudeza visual o defectos del campo visual, que pueden interferir con la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Los pacientes no deben conducir ni utilizar maquinaria mientras persistan dichos síntomas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), infrecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido	Categoría de frecuencia (CIOMS III)
Trastornos oculares	
Desprendimiento de retina (no regmatógeno)	Infrecuente
Hemorragia subretiniana o retiniana	Infrecuente
Hemorragia intravítrea	Infrecuente
Visión anormal	Frecuente
Disminución de la visión	Frecuente
Defecto del campo visual	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Astenia	Infrecuente

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido	Categoría de frecuencia (CIOMS III)
Edema	Frecuente
Inflamación	Frecuente
Extravasación	Frecuente
Fiebre	Infrecuente
Dolor	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Dorsalgia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Hipoestesia	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Cambio de color	Infrecuente
Reacción de fotosensibilidad	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hemorragia	Infrecuente
Hipertensión arterial	Infrecuente

En la farmacovigilancia de Visudyne se han registrado las reacciones adversas que se indican a continuación (tabla 2). Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar la frecuencia de estas reacciones de manera fiable, por lo que se clasifica como desconocida.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido
Trastornos oculares
Vasos retinianos o coroideos no perfundidos
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina
Edema retiniano
Edema macular
Trastornos cardiacos
Frecuencia cardiaca irregular

Clase de órgano, aparato o sistema y término preferido
Dolor torácico
Mareos
Disnea
Síncope
Trastornos gastrointestinales
Dolor pélvico
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Malestar
Dolor torácico
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo
Dorsalgia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Dolor en el sitio de la infusión
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso
Cefalea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Ampolla
Prurito
Exantema
Hiperhidrosis
Urticaria
Trastornos vasculares
Fluctuación de la tensión arterial
Crisis vasomotoras
Presíncope

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones farmacológicas en seres humanos.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta:

Otros fármacos fotosensibilizantes:

Es posible que el uso concomitante de otros fármacos fotosensibilizantes (como tetraciclinas, sulfamidas, fenotiazinas, sulfonilurea, hipoglucemiantes, diuréticos tiacídicos y griseofulvina) aumente las posibilidades de que se produzcan reacciones de fotosensibilidad.

Fármacos que incrementan la captación de verteporfina en el endotelio vascular:

Se sabe que algunos fármacos tales como los antagonistas del calcio o la polimixina B, así como la radioterapia, alteran el endotelio vascular y pueden causar una mayor captación tisular de verteporfina cuando se coadministran con esta.

Captadores de radicales libres:

Aunque no se dispone de pruebas clínicas, los antioxidantes (como el betacaroteno) o los fármacos que captan radicales libres (como el dimetilsulfóxido (DMSO), el formato, el manitol o el etanol pueden neutralizar (*quench*) las especies reactivas del oxígeno generadas por la verteporfina, lo que determinaría una menor actividad de esta.

Fármacos que antagonizan la oclusión vascular:

Dado que la oclusión vascular es el principal mecanismo de acción de la verteporfina, existe la posibilidad teórica de que fármacos como los vasodilatadores o los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (como los inhibidores del tromboxano A2) antagonicen el efecto de la verteporfina.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y modo de administración:

Solo deben administrar la terapia con Visudyne oftalmólogos con experiencia en el tratamiento de pacientes con degeneración macular asociada a la edad, miopía patológica o presunta histoplasmosis ocular.

Posología:

Población destinataria general (adultos, incluidos los ancianos de 65 años en adelante):

El tratamiento con Visudyne se desarrolla en dos fases:

La primera fase consiste en una infusión intravenosa de 10 minutos de Visudyne en dosis de 6 mg/m^2 de superficie corporal, diluida en 30 ml de solución de infusión.

La segunda fase consiste en la fotoactivación de Visudyne 15 minutos después del comienzo de la infusión.

Se debe explorar a los pacientes cada tres meses y repetir el tratamiento en caso de fuga recurrente de fluoresceína en la NVC. El tratamiento con Visudyne puede administrarse cada tres meses, con un margen de dos semanas arriba o abajo.

Poblaciones especiales:

Disfunción hepática:

Debe sopesarse con prudencia el tratamiento con Visudyne en caso de obstrucción biliar o disfunción hepática moderada o grave, ya que no se tiene experiencia en este tipo de pacientes. Dado que la verteporfina se excreta fundamentalmente por vía biliar (hepática), puede que la exposición a ella aumente. La exposición a la verteporfina no aumenta significativamente en los pacientes con disfunción hepática leve y no es preciso ajustar la dosis.

Disfunción renal:

No se ha estudiado Visudyne en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, las características farmacológicas no indican que sea necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica:

No se ha investigado el uso en la población pediátrica. Visudyne no está indicado en esta población.

Población geriátrica (de 65 años en adelante):

La posología es la misma en los ancianos (de 65 años en adelante) que en los adultos más jóvenes.

Modo de administración:

Este medicamento solo debe administrarse como infusión intravenosa.

Para la fotoactivación se utiliza una luz roja sin efecto térmico (longitud de onda: 689 nm ± 3 nm) generada por un láser de diodo y aplicada a través de un dispositivo de fibra óptica montado en una lámpara de hendidura y una lente de

contacto adecuada. Con la intensidad luminosa recomendada de 600 mW/cm^2, se tarda 83 segundos en aplicar la dosis de luz necesaria de 50 J/cm^2.

El diámetro mayor de la lesión neovascular de la coroides se mide mediante angiografía fluoresceínica y retinografía. Se recomienda utilizar retinógrafos con una magnificación comprendida entre 2,4× y 2,6×. El *spot* de tratamiento debe cubrir toda la neovascularización, la sangre y/o la zona de bloqueo de la fluorescencia. Para garantizar el tratamiento de los bordes de lesión poco definidos, debe añadirse un margen adicional de 500 µm en torno a la lesión visible. El borde nasal del *spot* debe situarse al menos a 200 µm del borde temporal de la papila óptica. En los ensayos clínicos, el tamaño máximo del *spot* utilizado para el primer tratamiento fue de 6600 µm. Para el tratamiento de lesiones mayores que el tamaño máximo del *spot* debe aplicarse la luz sobre la mayor superficie posible de la lesión activa.
Es importante observar las anteriores recomendaciones para que el tratamiento tenga un efecto óptimo.

Vía de Administración: I.V.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

3.1.2.2. NICOTEARS®

Expediente : 20078038
Radicado : 2015071304
Fecha : 2015/06/04
Interesado : Distribuidora Sicmafarma S.A.S

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene Dextran 70 1 mg + Hidroxipropilmetilcelulosa 3 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Lubricante y humectante del ojo en el tratamiento sintomático del síndrome de ojo seco. También en la irritación producida por lentes de contacto, en keratitis por exposición a agentes irritantes, en sensibilidad corneal disminuida, quemaduras, fotofobia, hiperemia conjuntival y en general en erosiones e irritaciones corneales y/o conjuntivitis recurrentes

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

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 farmacológica de las indicaciones o contraindicaciones.

Nuevas Indicaciones: Lubricante y humectante del ojo en el tratamiento sintomático del síndrome de ojo seco. También en la irritación producida por lentes de contacto, en keratitis por exposición a agentes irritantes, en sensibilidad corneal disminuida, quemaduras, fotofobia, hiperemia conjuntival y en general en erosiones e irritaciones corneales y/o conjuntivitis recurrentes.

Advertencias y precauciones: Los pacientes deben ser instruidos de buscar consejo médico y suspender el tratamiento si experimentan dolor ocular, cambios en la visión, enrojecimiento persistente o irritación en los ojos, o si sus molestias empeoran o persisten más de 3 días. No aplicar con lentes de contacto de uso permanente.

CONCEPTO: Una vez evaluada la infornación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos que soporten la indicación solicitada o ajustarse a la siguiente indicación:

Indicación: Está indicado para el alivio temporal de la irritación, prurito, Ardor y molestias que se presentan en el síndrome de resequedad ocular sea este moderado o severo de cualquier etiología incluyendo la irritación ocular causada por el viento y exposición al sol.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar el inserto, en tanto no se encuentra con la información radicada.

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 < o = 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. OCTAPLAS

Expediente : 20093580
Radicado : 2015067568
Fecha : 2015/05/29
Interesado : Biospifar S.A
Fabricante : Octapharma AB

Composición: Proteínas del plasma humano: 45.0 – 70.0 mg/ mL

Forma farmacéutica: Solución Congelada

Indicaciones: Las indicaciones de Octaplas son idénticas a las del plasma fresco congelado (PFC):

- Deficiencias complejas de factores de coagulación como coagulopatías debido a insuficiencia hepática severa o transfusión masiva.
- Terapia de sustitución en deficiencias de factores de coagulación, en situaciones de urgencia cuando no exista disponibilidad de un concentrado de coagulación específico o combinado, asociado a sangrado (deficiencia de Factores II, V, VII, IX, X, XI).
- Reversión del efecto en fibrinólisis y reversión rápida de los efectos de los anticoagulantes orales (del tipo de la cumarina o indanediona), cuando la vitamina K es insuficiente debido a deficiencia en la función hepática o en situaciones de urgencia.
- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), usualmente en conjunto con el intercambio de plasma.

- En procedimientos de intercambio intensivo de plasma, Octaplas sólo deberá usarse para corregir la anormalidad en la coagulación cuando ocurra una hemorragia anormal.

Contraindicaciones: Las contraindicaciones de Octaplas son idénticas a las del PFC. La deficiencia de IgA, con anticuerpos documentados contra IgA.

Precauciones y Advertencias:

Octaplas debe ser usado con precaución bajo las siguientes condiciones:

- Deficiencia de IgA.
- Alergia a las proteínas plasmáticas.
- Reacciones previas al PFC.
- Descompensación cardiaca latente o manifiesta.
- Edema pulmonar.

Octaplas no debe ser usado como expansor de volumen plasmático en pacientes en los que no ha sido documentada la deficiencia de factores de coagulación.

Octaplas no debe usarse en casos de sangrado causado por enfermedad de von Willebrand u otras deficiencias de factores de coagulación, donde el concentrado de factor específico esté disponible para usarse.

Al usar medicamentos derivados de sangre o plasma humano, la transmisión de enfermedades infecciosas causadas por agentes infectantes no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica a patógenos de naturaleza desconocida.

Sin embargo, con Octaplas el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se ve reducido en virtud de: Revisión médica a los donadores y análisis de donaciones individuales, así como en las mezclas (pools) de plasma para la detección de los tres virus clínicamente más relevantes: VIH, VHB y VHC.

Detección del material genómico de VHC en cada mezcla (pool) de plasma.

Los procedimientos de inactivación/remoción incluidos en el proceso de producción han sido validados usando modelos de virus y son considerados efectivos contra VIH, VHB y VHC.

Los procedimientos de inactivación/remoción pueden ser de efectividad limitada contra virus no envueltos, como VHA y parvovirus B19.

En virtud de que la transmisión de parvovirus B19 puede afectar seriamente a mujeres embarazadas seronegativas, a pacientes inmunocomprometidos y a pacientes con un recambio eritrocitario incrementado, Octaplas deberá ser administrado en estos casos, bajo estricta indicación médica. En pacientes receptores habituales de medicamentos derivados de sangre o plasma humano la vacunación (por ejemplo, contra VHA y VHB) deberá ser considerada.

La administración de Octaplas debe estar basada en compatibilidad de grupos sanguíneos ABO. En casos de urgencia puede considerarse Octaplas del grupo sanguíneo AB como plasma universal.

Los pacientes deberán ser observados por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción anafláctica o shock, la infusión deberá ser detenida inmediatamente. El tratamiento deberá seguir las guías para la terapia de shock (véase Tratamiento de urgencia para las reacciones adversas).

Los estudios clínicos en el uso de Octaplas en niños prematuros son muy limitados, por consiguiente el producto deberá ser administrado a estos pacientes sólo si la probabilidad del beneficio es mayor que el riesgo potencial.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

La seguridad de Octaplas para el uso en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia no se ha establecido en estudios clínicos controlados. El producto deberá ser administrado a embarazadas o en periodo de lactancia sólo si las terapias alternativas se consideran inapropiadas. Para el potencial de riesgo de transmisión de parvovirus B19, véase Precauciones generales.

Reacciones adversas:

Los siguientes reacciones adversas fueron reportadas con Octaplas durante estudios clínicos: manifestaciones cutáneas (rash, rash eritematoso y urticaria), escalofríos con o sin fiebre, fiebre aislada, náuseas con o sin vómito, edema local, manifestación pulmonar, hipocalcemia, reacción anafilactoide.

Las siguientes reacciones adversas se han asociado con el PFC y por consiguiente también pueden ocurrir con Octaplas: Reacción alérgica aguda leve (por ejemplo, urticaria, fiebre, escalofríos, náusea, vómito, dolor abdominal o retroabdominal) debido

a la hipersensibilidad a las proteínas del plasma administradas siendo común la ocurrencia en > 1/100 pacientes.

Reacciones alérgicas agudas severas (anafiláctica o anafilactoide), caracterizadas por enrojecimiento de la piel, hipotensión, dolor subesternal, broncospasmos, disnea y colapso cardiorrespiratorio entre otros, debido a la hipersensibilidad a las proteínas del plasma administradas o a la anti-IgA siendo raras, con ocurrencia en < 1/1,000 pacientes.

La alta velocidad de infusión puede causar efectos cardiovasculares como un resultado de la toxicidad del citrato (descenso en el calcio ionizado) especialmente en pacientes con desórdenes en la función hepática.

En el curso del intercambio de plasma, los síntomas atribuibles a la toxicidad del citrato (por ejemplo, fatiga, parestesia, temblor e hipocalcemia) son menos comunes (1/100-1/1,000).

Raramente (< 1/1,000), incompatibilidad entre anticuerpos en PFC y antígenos de células rojas sanguíneas receptoras que pueden resultar en una inmediata o tardía reacción hemolítica de tipo transfusional. Por consiguiente, la administración de Octaplas deberá estar basada en la compatibilidad de grupo sanguíneo ABO.

Raramente (< 1/1,000), potentes anticuerpos antileucocitos los cuales pueden estar presentes, como una consecuencia de agregación leucocitaria en los vasos pulmonares, que pueden provocar un daño pulmonar agudo, un síndrome conocido como daño pulmonar agudo asociado a transfusión, caracterizado por escalofríos, fiebre, tos no productiva y disnea.

Raramente (< 1/1,000) potentes anticuerpos plaquetarios específicos pueden estar presentes, los cuales pueden inducir a una púrpura post-transfusional pasiva (PPT) caracterizada por disnea, rash, fiebre, púrpura generalizada y trombocitopenia marcada.

Octaplas no contiene células enteras (células sanguíneas rojas, leucocitos y plaquetas) por lo tanto, el riesgo de inmunización está reducido.

La infusión de Octaplas puede dar elevación a los anticuerpos de factores de coagulación específicos.

Interacciones:

Durante estudios clínicos, Octaplas ha sido administrado en asociación con varios medicamentos concomitantes y no se ha identificado ninguna interacción.

Las incompatibilidades son idénticas a las del PFC: Octaplas no debe ser mezclado con otros medicamentos, ya que pudiera ocurrir precipitación e inactivación. El producto puede ser mezclado con las células rojas sanguíneas o con las plaquetas debiéndose observar siempre la compatibilidad del grupo sanguíneo.

Para evitar la posibilidad de formación de grumos, las soluciones que contienen calcio no deben ser administradas por la misma línea intravenosa de Octaplas.

Las interacciones con otros medicamentos se desconocen.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosificación depende de la situación clínica. La administración de 12 a 15 ml/kg es generalmente aceptada como dosis inicial. Es importante monitorear la respuesta, ambas tanto clínicamente, como con pruebas de laboratorio como medición del tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y/o análisis de factor de coagulación específico.

Dosis para el caso de deficiencias de factor de coagulación: En pacientes con deficiencia de factor de coagulación normalmente se logra un adecuado efecto hemostático en hemorragias moderadas y menores o cirugías después de la infusión de 5 a 20 ml/kg de peso de Octaplas.

En un evento de hemorragia mayor o cirugía debe buscarse el consejo de un hematólogo experto.

Dosis para el caso PTT y hemorragias en intercambio intensivo de plasma: En los pacientes de PTT el intercambio de volumen de plasma debe realizarse íntegramente con Octaplas.

Para el tratamiento de hemorragias en un procedimiento de intercambio intensivo de plasma debe buscarse el consejo de un hematólogo experto.

Método de administración: La administración de Octaplas debe ser basada en compatibilidad de grupo sanguíneo ABO. En casos de urgencia Octaplas grupo AB puede ser considerado como plasma universal. Octaplas debe ser administrado por infusión intravenosa inmediatamente después de descongelar. Se deberá usar la

técnica de asepsia: aplicar una torunda impregnada de antiséptico en el centro de la zona elegida para punción para desinfectarla, usar un set de infusión con un filtro para su aplicación.

Debido al riesgo de toxicidad del citrato contenido en Octaplas, la velocidad de infusión no deberá de exceder de 0.020 a 0.025 mmol/kg/min lo cual equivale a una velocidad de infusión de OCTAPLAS ≤ 1 ml/kg/min.

Vía de Administración: IV

Condición de Venta: Uso Institucional

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 considera que el interesado debe allegar la información farmacológica completa para su producto e incluir: proceso de recolección, transporte e inactivación viral, ausencia de priones, proceso de desarrollo, caracterización, proceso de obtención del producto, etc.

3.1.3.2. BRONCHO VAXOM NIÑOS

Expediente : 24275
Radicado : 2015068855
Fecha : 2015/06/01
Interesado : Quideca S.A.
Fabricante : Om Pharma S.A

Composición: Cada cápsula contiene 20 mg de Liofilizado estandarizado correspondiente a 3.5 mg de lisados bacterianos liofilizados.

Lisados bacterianos liofilizados de *Haemophilus influenzae, Staphylococcus (dipococcus) pneumoniae, Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae y ssp ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus sanguinis (viridans), Moraxella (Branhamella/ Neisseira) catarrhalis.*

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Inmunoterapia: Prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y Advertencias:

La administración a niños menores de 6 meses no es oportuna debido a la inmadurez de sus sistema inmunitario. Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común (≥ 1/10), común (< 1/10, ≥ 1/100), no común (< 1/100, ≥ 1/1 000), raro (< 1/1 000, ≥ 1/10 000), muy raro (< 10 000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos del sistema inmune
No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).
Frecuencia no conocida: angioedema.
Trastornos del sistema nervioso
Común: Dolor de cabeza.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: Tos.
Trastornos gastrointestinales
Común: Diarrea, dolor abdominal.
No común: Náuseas, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: Sarpullido.
No común: Eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
No común: Fatiga, edema periférico.
Raro: Fiebre
En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones: Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños de 6 meses a 12 años:
Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.
Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días).
Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.
Uso en poblaciones especiales:
Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponible datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

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 para continuar con la renovación del Registro Sanitario
-Inserto fecha de revisión 02/2015

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: Inmunoterapia: Prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y Advertencias:

La administración a niños menores de 6 meses no es oportuna debido a la inmadurez de sus sistema inmunitario. Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común (≥ 1/10), común (< 1/10, ≥ 1/100), no común (< 1/100, ≥ 1/1 000), raro (< 1/1 000, ≥ 1/10 000), muy raro (< 10 000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos del sistema inmune
No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).
Frecuencia no conocida: angioedema.
Trastornos del sistema nervioso
Común: Dolor de cabeza.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: Tos.
Trastornos gastrointestinales
Común: Diarrea, dolor abdominal.
No común: Náuseas, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: Sarpullido.
No común: Eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
No común: Fatiga, edema periférico.
Raro: Fiebre
En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.
En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones: Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños de 6 meses a 12 años:
Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.
Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días).
Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.
Uso en poblaciones especiales:
Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponible datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente recomienda aprobar el Inserto con fecha de revisión 02/2015, para el producto de la referencia.

3.1.3.3. BRONCHO VAXOM CAPSULAS

Expediente : 5581
Radicado : 2015068900
Fecha : 2015/06/01
Interesado : Quideca S.A.
Fabricante : Om Pharma S.A

Composición:

Cada cápsula contiene 40 mg de Liofilizado estandarizado correspondiente a 7 mg de lisados bacterianos liofilizados.

Lisados bacterianos liofilizados de *Haemophilus influenzae, Staphylococcus (dipococcus) pneumoniae, Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae y ssp ozaenae,*

Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus sanguinis (viridans), Moraxella (Branhamella/ Neisseira) catarrhalis.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Inmunoterapia: Prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y Advertencias: Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas: Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común (≥ 1/10), común (< 1/10, ≥ 1/100), no común (< 1/100, ≥ 1/1 000), raro (< 1/1 000, ≥ 1/10 000), muy raro (< 10 000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune
No común: Hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).
Frecuencia no conocida: angioedema.
Trastornos del sistema nervioso
Común: Dolor de cabeza.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: Tos.
Trastornos gastrointestinales
Común: Diarrea, dolor abdominal.
No común: Náuseas, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: Sarpullido.
No común: Eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
No común: Fatiga, edema periférico.
Raro: Fiebre
En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones: Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años:
Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.
Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (como mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

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 para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario
-Inserto fecha de revisión 02/2015

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: Inmunoterapia: Prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y Advertencias: Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas: Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común (≥ 1/10), común (< 1/10, ≥ 1/100), no común (< 1/100, ≥ 1/1 000), raro (< 1/1 000, ≥ 1/10 000), muy raro (< 10 000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune
No común: Hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).
Frecuencia no conocida: angioedema.
Trastornos del sistema nervioso
Común: Dolor de cabeza.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: Tos.
Trastornos gastrointestinales
Común: Diarrea, dolor abdominal.
No común: Náuseas, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: Sarpullido.
No común: Eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
No común: Fatiga, edema periférico.
Raro: Fiebre
En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.
En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones: Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años:
Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.
Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (como mínimo durante 10 días). En aquellos casos

en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente recomienda aprobar el Inserto con fecha de revisión 02/2015, para el producto de la referencia.

3.1.3.4. EMOCLOT 500 UI/10mL

Expediente : 64094
Radicado : 2015066404
Fecha : 2015/05/27
Interesado : Kedrion S.P.A
Fabricante : Kedrion S.P.A./Grifols Therapeutics /Human Bio Plazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company/Centrale Afdeling Voor Fractionering Van Het Rode Kruis (CAF) CVBA/Falorni S.R.L

Composición: Cada 10 mL de solución reconstituida contiene factor antihemofilico humano (factor VIII) 500,00 U.I

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico.
En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar. La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos

inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 20 días de exposición. Raras veces los inhibidores pueden desarrollarse luego de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Advertencias especiales:

Embarazo y Lactancia:

Pregunte a su médico (o Farmacéutico) para asesoría antes de tomar cualquier medicamento.
No se han realizado estudios de reproducción animal con el Factor VIII. Con base en la ocurrencia rara de hemofilia A en mujeres, todavía no existen experiencias respecto del uso del Factor VIII durante el embarazo y la lactancia.
Por consiguiente, el Factor VIII debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.
No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja externa. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.
Conserve en un refrigerador (+2ºC/+8ºC). No congelar.
Mantenga el vial en la caja externa, para protegerlo de la luz.
El contenido del vial se debe utilizar en una sola administración.
Una vez ha sido abierto el envase de la infusión, el contenido debe ser usado inmediatamente.
No use Emoclot si la solución está turbia o tiene depósitos.
Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.
Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión , escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido

observadas con poca frecuencia , y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).
En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.
De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

Interacciones:
Informe a su médico (o Farmacéutico) si usted recientemente ha tomado otra medicina, incluyendo los medicamentos obtenidos sin fórmula médica.
No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un medico experimentado en el tratamiento de hemofilia.
La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.
El numero de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma)
Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de la cantidad de Factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de Factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.
La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:
Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de Factor VIII deseado (%) (UI/dl) x reciproco de recuperación observada.
La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.
Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En

caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.
Profilaxis
Para profilaxis por largo tiempo contra hemorragia en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.
Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Vía de Administración: IV - 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 la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registros Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información de farmacovigilancia que incluya datos de inmunogenicidad con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

3.1.3.5. NUWIQ 250/500/1000/2000 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20087031
Radicado : 2015015231/2014166429/2015071825
Fecha : 2015/06/05
Interesado : Nissi S.A.S
Fabricante : Octapharma AB

Composición: 250/500/1000/2000 UI de factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA), simoctocog alfa.

Ingrediente Activo	Cantidad por ml de Sln. Reconst.				Función
Human cl rhFVIII	100 UI FVIII:C	200 UI FVIII:C	400 UI FVIII:C	800 UI FVIII:C	Ingrediente Activo
Excipientes					
Cloruro de Sodio	18 mg				Modificador volumen, modificador fuerza Iónica.
Sacarosa	5,4 mg				Crio/lio protector
Clorhidrato de L- Arginina	5,4 mg				Crio/lio protector
Cloruro de Calcio Dihidratado	0,3 mg				Estabilizante
Poloxamer 188	1,2 mg				Protector de la adsorción
Citrato de Sodio Dihidratado	1,2 mg				Buffer
Solvente	**Cantidad (ml)**				
Agua para Inyección	2,5				Solvente

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

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

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad: Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas son posibles. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas al factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes suspender inmediatamente el uso del medicamento y contactar con su médico. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores: La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando la modificación del ensayo. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en

los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (títulos bajos) después de cambiar de un producto de factor VIII por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollar inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar la presencia de inhibidores cada vez que se cambie de producto.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser controlados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis apropiada, deben realizarse análisis para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas, como la inducción de la tolerancia inmune (ITI). El manejo de estos pacientes debe estar a cargo de médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Población pediátrica: Las advertencias y precauciones son válidas para niños y adultos.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad: Rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, sensación de hormigueo, vómitos, sibilancias) con preparados del factor VIII y en algunos casos pueden progresar a una anafilaxia grave (incluyendo el shock).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, la enfermedad se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas: Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos tratados previamente (de 2 a 11 años, n = 58), adolescentes (de 12 a 17 años, n = 3) y pacientes adultos (n = 74) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 8 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (6 en adultos, 2 en niños) en 5 pacientes (3 adultos, 2 niños).

A continuación se muestra la Tabla 2 con la Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Términos Preferidos). Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raros (<1/10.000), no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia y las reacciones adversas dentro de cada grupo, se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Frecuencia de incidencia por paciente de las reacciones adversas al medicamento
(RAM) en los estudios clínicos que incluyen 135 pacientes con hemofilia A severa tratados previamente

MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas Estándar	**Reacciones adversas**	**Frecuencia***
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en la espalda	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección	Poco frecuentes
Investigaciones	Positivo al anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII	Poco frecuentes

* Todas estas RAM se produjeron sólo una vez. Como el número del total de pacientes estudiados es 135, la frecuencia no puede ser menor que las "poco frecuentes" si es una RAM que se produce sólo una vez.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: Se detectó un anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central en ocho diluciones. El resultado fue positivo sólo en el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos era muy bajo. La actividad inhibidora, medida por modificación del ensayo Bethesda, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se afectaron en este paciente.

Población pediátrica: La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños se asume que sean las mismas que en los adultos.

Interacciones: Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el
plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el Estándar Internacional de la actividad del factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda: El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

I. Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x
0.5 (UI/kg por UI/dl)

II. Aumento esperado del factor VIII (% del valor normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La cantidad y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a lograr la eficacia clínica en cada caso en particular.
Profilaxis: Para la profilaxis a largo plazo frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal con intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para definir la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Particularmente en las intervenciones quirúrgicas mayores, es imprescindible un control estricto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar, presentando diferentes semividas y recuperaciones.

Población pediátrica: La posología es la misma en adultos y en niños, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas en los niños

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. 2015004598, generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.3.12., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de la evaluación farmacológica para el producto biológico nuevo
- Aprobación del inserto allegado con radicado No. 2014166429

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.3.12., adjuntando el metodo de fabricación detallado, incluyendo los sistemas de purificación, los controles de los productos intermedios y los pasos críticos del proceso, la caracterización molecular físico química y biológica por métodos analíticos de última generación, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: 250/500/1000/2000 UI de factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA), simoctocog alfa.

Ingrediente Activo	Cantidad por ml de Sln. Reconst.				Función
Human cl rhFVIII	100 UI FVIII:C	200 UI FVIII:C	400 UI FVIII:C	800 UI FVIII:C	Ingrediente Activo
Excipientes					
Cloruro de Sodio	18 mg				Modificador volumen, modificador fuerza Iónica.
Sacarosa	5,4 mg				Crio/lio protector
Clorhidrato de L- Arginina	5,4 mg				Crio/lio protector
Cloruro de Calcio Dihidratado	0,3 mg				Estabilizante
Poloxamer 188	1,2 mg				Protector de la adsorción
Citrato de Sodio Dihidratado	1,2 mg				Buffer
Solvente	**Cantidad (ml)**				
Agua para Inyección	2,5				Solvente

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

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

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad: Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas son posibles. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas al factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes suspender inmediatamente el uso del medicamento y contactar con su médico. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores: La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando la modificación del ensayo. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (títulos bajos) después de cambiar de un producto de factor VIII por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollar inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar la presencia de inhibidores cada vez que se cambie de producto.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser controlados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis apropiada, deben realizarse análisis para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas, como la inducción de la tolerancia inmune (ITI). El manejo de estos pacientes debe estar a cargo de médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Población pediátrica: Las advertencias y precauciones son válidas para niños y adultos.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad: Rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, sensación de hormigueo, vómitos, sibilancias) con preparados del factor VIII y en algunos casos pueden progresar a una anafilaxia grave (incluyendo el shock).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, la enfermedad se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas: Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos tratados previamente (de 2 a 11 años, n = 58), adolescentes (de 12 a 17 años, n = 3) y pacientes adultos (n = 74) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 8 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (6 en adultos, 2 en niños) en 5 pacientes (3 adultos, 2 niños).

A continuación se muestra la Tabla 2 con la Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Términos Preferidos). Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raros (<1/10.000), no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia y las reacciones adversas dentro de cada grupo, se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Frecuencia de incidencia por paciente de las reacciones adversas al medicamento (RAM) en los estudios clínicos que incluyen 135 pacientes con hemofilia A severa tratados previamente

MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas Estándar	Reacciones adversas	Frecuencia*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en la espalda	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección	Poco frecuentes
Investigaciones	Positivo al anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII	Poco frecuentes

* Todas estas RAM se produjeron sólo una vez. Como el número del total de pacientes estudiados es 135, la frecuencia no puede ser menor que las "poco frecuentes" si es una RAM que se produce sólo una vez.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: Se detectó un anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central en ocho diluciones. El resultado fue positivo sólo en el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos era muy bajo. La actividad inhibidora, medida por modificación del ensayo Bethesda, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se afectaron en este paciente.

Población pediátrica: La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños se asume que sean las mismas que en los adultos.

Interacciones: Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el Estándar Internacional de la actividad del factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda: El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

I. Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x
0.5 (UI/kg por UI/dl)

II. Aumento esperado del factor VIII (% del valor normal) = 2 x UI administradas
peso corporal (kg)

La cantidad y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a lograr la eficacia clínica en cada caso en particular.
Profilaxis: Para la profilaxis a largo plazo frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal con intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para definir la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Particularmente en las intervenciones quirúrgicas mayores, es imprescindible un control estricto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar, presentando diferentes semividas y recuperaciones.

Población pediátrica: La posología es la misma en adultos y en niños, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas en los niños

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto allegado con radicado No. 2014166429.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.6. PLEGRIDY® 63 µg
PLEGRIDY® 94 µg
PLEGRIDY® 125 µg

Expediente : 20084464
Radicado : 2014141609/2015073034
Fecha : 2015/06/10
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG.

Composición: Cada solución inyectable contiene peginterferon beta-1a 63 µg, 94 µg o 125 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes.
- Inicio del tratamiento durante el embarazo.
- Pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas.

Precauciones y Advertencias:

-Daño hepático
-Depresión
-Reacciones de hipersensibilidad
-Reacciones en el área de inyección
-Disminución de la cuenta de sangre periférica
-Trastornos renales y urinarios
-Microangiopatía trombótica
-Anomalías de laboratorio
-Crisis epilépticas
-Enfermedad cardiaca
-Inmunogenicidad
-Insuficiencia hepática
-Contenido de sodio

Reacciones adversas:

Eritema en el área de inyección, enfermedad de tipo gripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el área de inyección, astenia, prurito en el área de la inyección y artralgia

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. Los pacientes pueden recibir Plegridy® y corticosteroides durante las recaídas. Los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en los humanos. Se debe tener precaución cuando Plegridy® se administre en combinación de medicamentos que tenga un margen terapéutico estrecho y dependan del sistema del citocromo P450 hepático como los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario:
Inicio de tratamiento: 63 microgramos en la primera dosis, 94 microgramos en la semana 2.
Dosis: 125 microgramos en la semana 3 y posteriormente cada 2 semanas.
Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.
Insuficiencia renal: no se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática: no se ha estudiado esta población.

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. 2015004266, generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.
-Inserto versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014
-Información para prescribir versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.9., teniendo en cuenta que se incluyó la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica; confirmado que la planta que produjo los lotes para los estudios clínicos es la misma que fabrica los lotes que se comercializaran en Colombia, 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 solución inyectable contiene peginterferon beta-1a 63 µg, 94 µg o 125 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes.
- Inicio del tratamiento durante el embarazo.
- Pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas.

Precauciones y Advertencias:

-Daño hepático
-Depresión
-Reacciones de hipersensibilidad
-Reacciones en el área de inyección
-Disminución de la cuenta de sangre periférica
-Trastornos renales y urinarios
-Microangiopatía trombótica
-Anomalías de laboratorio
-Crisis epilépticas
-Enfermedad cardiaca
-Inmunogenicidad
-Insuficiencia hepática
-Contenido de sodio

Reacciones adversas:

Eritema en el área de inyección, enfermedad de tipo gripal, pirexia, cefalea, mialgia, escalofríos, dolor en el área de inyección, astenia, prurito en el área de la inyección y artralgia

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. Los pacientes pueden recibir Plegridy® y corticosteroides durante las recaídas. Los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en los humanos. Se debe tener precaución cuando Plegridy® se administre en combinación de medicamentos que tenga un margen terapéutico estrecho y dependan del sistema del citocromo P450 hepático como los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario:

Inicio de tratamiento: 63 microgramos en la primera dosis, 94 microgramos en la semana 2.
Dosis: 125 microgramos en la semana 3 y posteriormente cada 2 semanas.
Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.
Insuficiencia renal: no se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática: no se ha estudiado esta población.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014 y la Información para prescribir versión 1 de Septiembre 18, 2014. Revisión 2 de Octubre 23, 2014, 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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.7. NEULASTIM® SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0.6 mL

Expediente : 19959519
Radicado : 2015078098
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición: 6 mg de pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones:

Presentaciones comerciales:

Caja por 1 bandeja, conteniendo una jeringa prellenada con 0,6 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con o sin protector manual de aguja.

Caja por 4 bandejas, cada una conteniendo una jeringa prellenada con 0,6 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con o sin protector manual de aguja.

Presentación Muestra Médica:

Caja por 1 bandeja, conteniendo una jeringa prellenada con 0,6 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con o sin protector manual de aguja.
Presentación en kit:
Caja por 1 bandeja, conteniendo una jeringa prellenada con 0,64 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con protector manual de aguja en bandeja y un dispositivo On-Body Injector Amgen en bandeja, instrucciones de uso para el profesional de la salud y el paciente, e inserto de producto.

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por *E. coli* o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares:

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis:

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la descontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar:

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.

Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica:

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente
(p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia:

El tratamiento con Neulastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes:

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis:

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a 100 x 10^9/L en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del

potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los 50 x 10^9/L tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad:

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera libre de sodio.

El Dispositivo On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Reacciones adversas:

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy Frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia[1] Leucocitosis[1]	Crisis de células falciformes[2]; Esplenomegalia[2];		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevación del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[1]				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar[1]		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de distrés respiratorio agudo[2]; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar)		
Trastornos gastrointestinales	Náusea[1]				

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)[1,2]; Vasculitis cutánea[1,2]		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo;	Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor			

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy Frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el sitio de la inyección[1]; Dolor torácico no cardiaco	Reacciones en el sitio de la inyección[2]		
Exploraciones complementarias			Incremento en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina[1]; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST[1]		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis[2]		

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos Neulastim se

administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Neulastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Neulastim y cualquier otro medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Neulastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología
La dosis recomendada de Neulastim es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración
Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el dispositivo On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Población pediátrica
No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Vía de Administración: Infusión intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario.
-Inserto versión 2.0 de junio de 2015
-Información para prescribir versión 2.0 de junio de 2015
-Respuesta a concepto emitido en Acta No. 16 de 2014, numeral 3.6.3. – Llamado a Revisión de Oficio.
-Cierre a llamado a Revisión de Oficio generado en el Acta 16 No. 2014, numeral 3.6.3.

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

Composición: 6 mg de pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones:

Presentaciones comerciales:

Caja por 1 bandeja, conteniendo una jeringa prellenada con 0,6 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con o sin protector manual de aguja.

Caja por 4 bandejas, cada una conteniendo una jeringa prellenada con 0,6 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con o sin protector manual de aguja.

Presentación Muestra Médica:

Caja por 1 bandeja, conteniendo una jeringa prellenada con 0,6 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con o sin protector manual de aguja.
Presentación en kit:
Caja por 1 bandeja, conteniendo una jeringa prellenada con 0,64 mL de solución inyectable. Jeringa de vidrio tipo I, con aguja de acero inoxidable, con protector manual de aguja en bandeja y un dispositivo On-Body Injector Amgen en bandeja, instrucciones de uso para el profesional de la salud y el paciente, e inserto de producto.

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por *E. coli* o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales para su uso:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en

estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares:

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis:

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la descontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar:

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.

Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica:

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia:

El tratamiento con Neulastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes:

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis:

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a 100 x 10^9/L en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras,

normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los 50 x 10^9/L tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad:

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera libre de sodio.

El Dispositivo On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Reacciones adversas:

Clasificación MedDRA por órgano o	Reacciones adversas				
	Muy Frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a	Muy raras (<
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia[1] Leucocitosis[1]	Crisis de células falciformes[2]; Esplenomegalia[2]; Ruptura		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevación del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[1]				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar[1]		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de distrés respiratorio agudo[2]; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y		
Trastornos gastrointestinales	Náusea[1]				

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			**Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)[1,2]; Vasculitis cutánea[1,2]**		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	**Dolor óseo;**	**Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético,**			

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	**Reacciones adversas**				
	Muy Frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes (≥ 1/100 a <**	**Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**	**Muy raras (< 1/10.000)**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		**Dolor en el sitio de la inyección[1]; Dolor torácico no cardiaco**	**Reacciones en el sitio de la inyección[2]**		
Exploraciones complementarias			**Incremento en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina[1]; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática**		
Trastornos renales y urinarios			**Glomerulonefritis[2]**		

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los

estudios clínicos Neulastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Neulastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre Neulastim y cualquier otro medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Neulastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología
La dosis recomendada de Neulastim es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración
Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el dispositivo On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Población pediátrica
No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños.

Pacientes con insuficiencia renal
No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Vía de Administración: Infusión intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 de junio de 2015 y la información para prescribir versión 2.0 de junio de 2015.

Dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta 16 No. 2014, numeral 3.6.3., 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.

3.1.3.8. SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 2015078080
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Manufacturing Services LLC.

Composición: Cada vial de 30 mL contiene 300 mg de Eculizumab (10 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para infusión IV

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 del producto

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.

Precauciones y Advertencias:

No se espera que Soliris afecte el componente aplásico de la anemia en los pacientes con HPN.

Infección meningocócica:
Debido a su mecanismo de acción, Soliris aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (por Neisseria meningitidis). Estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir una enfermedad por serogrupos poco comunes (en particular Y, W135 y X), aunque puede aparecer enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados al menos 2 semanas antes de recibir Soliris. Los pacientes menores de 2 años y los que sean tratados con Soliris antes de transcurridas 2 semanas después de haber recibido una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes deben ser revacunados de acuerdo con las directrices médicas vigentes para el uso de la vacuna. Se recomienda firmemente el uso de vacunas tetravalentes contra los serotipos A, C, Y y W135, de preferencia las conjugadas. La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. Se han notificado casos de infecciones graves o mortales por meningococo en pacientes tratados con Soliris. Todos los pacientes deben ser observados para detectar los signos precoces de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha la infección y tratados con los antibióticos apropiados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de estos signos y síntomas, y sobre las acciones necesarias para obtener atención médica inmediata.

Otras infecciones sistémicas:
Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe ser administrado con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas. En los estudios clínicos, la gravedad y la frecuencia globales de las infecciones en los pacientes tratados con Soliris fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo, aunque no se puede excluir un aumento en el número y la gravedad de las infecciones, particularmente las provocadas por bacterias encapsuladas. A los pacientes se les debe

informar adecuadamente para que tengan mayor conocimiento de las infecciones potencialmente graves y de sus signos y síntomas.

Reacciones a la infusión:
Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de Soliris puede producir reacciones a la infusión o inmunogenicidad, que pueden provocar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (anafilaxia incluida), aunque los trastornos del sistema inmunológico observados dentro de las 48 horas posteriores a la administración de Soliris no difirieron de los observados tras la administración de placebo en la HPN, el SHUa y en otros estudios llevados a cabo con Soliris. En los ensayos clínicos ningún paciente con HPN o SHUa presentó una reacción a la infusión que precisara interrumpir la administración de Soliris. En todos los pacientes que presenten reacciones graves a la infusión se debe interrumpir la administración de Soliris y administrar el tratamiento médico apropiado.

Inmunogenicidad:
Se han detectado respuestas poco frecuentes de títulos bajos de anticuerpos en los pacientes tratados con Soliris en todos los estudios. En los estudios controlados con placebo se han notificado respuestas de títulos bajos con una frecuencia (3,4%) similar a la observada con el placebo (4,8%). En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1%) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes. Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Inmunización:
Antes de iniciar el tratamiento con Soliris se recomienda que los pacientes con HPN y SHUa sean vacunados de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes. Además, todos los pacientes deben ser vacunados contra el meningococo al menos 2 semanas antes de recibir Soliris. Los pacientes menores de 2 años de edad y aquellos que sean tratados con Soliris antes de que hayan transcurrido 2 semanas después de recibir una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta que hayan transcurrido 2 semanas a partir de la vacunación. De estar disponibles, se recomiendan las vacunas tetravalentes conjugadas.

Los pacientes menores de 18 años de edad deben ser vacunados contra las infecciones por Haemophilus influenzae y por neumococo, y deben adherirse estrictamente a las recomendaciones nacionales de vacunación para cada grupo de edad.

Tratamiento anticoagulante:
El efecto de suspensión de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Soliris no se ha establecido. El tratamiento con Soliris no debe alterar el manejo del tratamiento anticoagulante.

Monitorización analítica:
Monitorización analítica en la HPN: Los pacientes con HPN deben ser monitorizados en busca de signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluidos los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes con HPN que reciban tratamiento con Soliris deben ser monitorizados de forma similar para detectar la hemólisis intravascular mediante la determinación de los niveles de LDH, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14±2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización analítica en el SHUa: Los pacientes con SHUa que reciban tratamiento con Soliris deben ser monitorizados para detectar microangiopatía trombótica mediante determinaciones del recuento de plaquetas y de los niveles séricos de LDH y de creatinina, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14±2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN:
Si los pacientes interrumpen el tratamiento con Soliris, deben ser monitorizados de forma estricta para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular. La hemólisis grave se identifica por unos niveles séricos de LDH superiores a los observados antes del tratamiento, junto con uno de los siguientes signos: una reducción absoluta de más del 25% en el tamaño del clon de la HPN en un período inferior o igual a una semana (en ausencia de dilución por una transfusión), un nivel de hemoglobina < 5 g/dl o una reducción de más de 4 g/dl en el nivel de hemoglobina en un período igual o menor a una semana, angina, un cambio en el estado mental, una elevación del 50% en el nivel de creatinina en suero o una trombosis. Monitorice a todo paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante 8 semanas por lo menos con el fin de detectar hemólisis grave y otras reacciones.
Si aparece una hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento con Soliris, plantéese los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión sanguínea (concentrados de hematíes), o transfusión de recambio si los hematíes de la HPN suponen más del 50% del total de los hematíes mediante análisis por citometría de flujo, anticoagulación, corticosteroides, o reinicio del tratamiento con Soliris. En los estudios clínicos con Soliris, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó ningún caso de hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa:
Se han observado en algunos pacientes complicaciones de microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento con Soliris. La interrupción del tratamiento solo se debe considerarse si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa interrumpen el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados de forma muy estricta para detectar los signos y síntomas de las complicaciones graves de microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa

Tras la interrupción del tratamiento, las complicaciones graves de microangiopatía trombótica se pueden identificar mediante (i) la alteración de dos de los siguientes parámetros, o la alteración en determinaciones repetidas de cualquiera de ellos: una reducción del recuento de plaquetas igual o superior al 25% respecto al valor basal o al valor máximo del recuento plaquetario durante el tratamiento con Soliris; un incremento igual o superior al 25% en la creatinina sérica en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con Soliris; o un incremento igual o superior al 25% en los niveles de LDH en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con Soliris; o (ii) cualquiera de los siguientes: un cambio en el estado mental o convulsiones; angina o disnea; o trombosis.

Si aparecen complicaciones graves de la microangiopatía trombótica tras la interrupción del tratamiento con Soliris, plantéese la posibilidad de reiniciar el tratamiento con Soliris, el tratamiento de soporte con PF/IP, o medidas específicas para los órganos que

incluyen tratamiento de soporte renal con diálisis, soporte respiratorio mediante ventilación mecánica o anticoagulación.

Orientación formativa:
Todos los médicos que tengan intención de prescribir Soliris deben estar seguros de conocer adecuadamente la guía de prescripción del médico. Los médicos deben discutir con los pacientes los riesgos y los beneficios del tratamiento con Soliris, y proporcionarles un folleto de información al paciente y una tarjeta de seguridad del paciente.

Se debe indicar a los pacientes que si tienen fiebre, dolor de cabeza acompañado de fiebre y/o rigidez de cuello o sensibilidad a la luz deben buscar inmediatamente atención médica, ya que estos signos pueden indicar una infección meningocócica.

Excipientes:
Este medicamento contiene 5,00 mmol de sodio por dosis (1 vial). Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con bajo contenido en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio) y la reacción adversa más grave fue sepsis meningocócica.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:
La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas a partir de las notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos sobre HPN y SHUa. Las reacciones adversas notificadas como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) o poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) con eculizumab se muestran clasificadas por órganos del sistema y por término preferente. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden de gravedad en sentido decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas después del tratamiento con Eculizumab

Clasificación de órganos del sistema MedRA	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**
Infecciones e infestaciones		Sepsis meningocócica, Infección por Aspergillus, Artritis bacteriana, Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis, Bronquitis, Herpes bucal,	Meningitis meningocócica, Infección por Neisseria, Sepsis , Shock séptico, Neumonía, Infección del tracto respiratorio inferior; Infección fúngica, Infección por

		Infección del tracto urinario, Infección vírica	*Haemophilus influenzae*, Absceso, Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección gingival, Infección, Sinusitis, Infección de los dientes , Impétigo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, Leucopenia, Hemólisis*	Coagulopatía, Aglutinación de eritrocitos, Factor de coagulación anormal, Anemia, Linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción Anafiláctica	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos			Enfermedad de Graves Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida del apetito	Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Ansiedad, Insomnio, Alteraciones del sueño, Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Disgeusia,	Síncope, Temblor, Parestesia
Trastornos oculares			Visión borrosa, Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y laberinto			Tinnitus, Vértigo
Trastornos cardíacos			Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión	Hipertensión maligna, Hipertensión, Hematoma, Sofocos,Trastorno venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, Tos, Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo,Rinorrea	Epistaxis, Irritación de la garganta
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal, Estreñimiento, Dispepsia	Peritonitis, Reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal , Dolor gingival
Trastornos hepatobiliares			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Alopecia, Prurito	Urticaria, Dermatitis, Eritema, Petequias, Despigmentación de la piel, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Dolor muscular, Calambres musculares, Dolor óseo, Dolor de espalda, Dolor en el cuello Dolor de las extremidades	Trismus, Hinchazón de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, Hematuria, Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea, Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema, Molestias torácicas, Pirexia, Escalofríos, Fatiga, Astenia, Enfermedad pseudogripal	Dolor torácico, Parestesia en el lugar de perfusión, Dolor en el lugar de la perfusión, Extravasación, Sensación de calor
Exploraciones complementarias		Test de Coombs positivo*	Incremento de la Alanina aminotransferasa, Incremento de la Aspartato aminotranferasa, Incremento de la gamma-glutamiltransferasa, Disminución del hematocrito, Disminución de la hemoglobina
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión

Dosificación y Grupo Etario:

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con trastornos hematológicos.
Posología
Pacientes adultos
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**	**Pauta de la Dosis adicional de Soliris**

		intervención de plasma	
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

Monitorización del tratamiento:
Los pacientes SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).
Se recomienda el tratamiento con Soliris de por vida, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada.

Población de edad avanzada:
Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia hepática:
No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración:
En el apartado “Observaciones especiales” se pueden encontrar las instrucciones para la preparación de la solución diluida. No la administre como bolo o inyección intravenosa rápida. Soliris debe administrarse únicamente mediante infusión intravenosa tal como se describe a continuación.
La solución diluida de Soliris debe ser administrada por vía intravenosa en 25-45 minutos mediante infusión por gravedad, bomba de jeringa o bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante su administración al paciente.

Los pacientes deben ser monitorizados durante una hora después de la infusión. Si aparecieran acontecimientos adversos durante la administración de Soliris, la infusión puede hacerse más lentamente o interrumpirse, a discreción del médico. Si la infusión se hace más lentamente, el tiempo total de infusión no debe exceder las dos horas en los adultos y adolescentes y las cuatro horas en los niños menores de 12 años de edad.

Vía de Administración: IV

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 de Registro Sanitario
-Información para prescribir versión 7.0 Junio 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: 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 del producto

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.**

Precauciones y Advertencias:

No se espera que Soliris afecte el componente aplásico de la anemia en los pacientes con HPN.

Infección meningocócica:
Debido a su mecanismo de acción, Soliris aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección meningocócica (por Neisseria meningitidis). Estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir una enfermedad por serogrupos poco comunes (en particular Y, W135 y X), aunque puede aparecer enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados al menos 2 semanas antes de recibir Soliris. Los pacientes menores de 2 años y los que sean tratados con Soliris antes de transcurridas 2 semanas después de haber recibido una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes deben ser revacunados de acuerdo con las directrices médicas vigentes para el uso de la vacuna. Se recomienda firmemente el uso de vacunas tetravalentes contra los serotipos A, C, Y y W135, de preferencia las conjugadas. La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. Se han notificado casos de infecciones graves o mortales por meningococo en pacientes tratados con Soliris. Todos los pacientes deben ser observados para detectar los signos precoces de infección meningocócica, evaluados inmediatamente si se sospecha la infección y tratados con los antibióticos apropiados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes de estos signos y síntomas, y sobre las acciones necesarias para obtener atención médica inmediata.

Otras infecciones sistémicas:
Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe ser administrado con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas. En los estudios clínicos, la gravedad y la frecuencia globales de las infecciones en los pacientes tratados con Soliris fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo, aunque no se puede excluir un aumento en el número y la gravedad de las infecciones, particularmente las provocadas por bacterias encapsuladas. A los pacientes se les debe informar adecuadamente

para que tengan mayor conocimiento de las infecciones potencialmente graves y de sus signos y síntomas.

Reacciones a la infusión:
Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de Soliris puede producir reacciones a la infusión o inmunogenicidad, que pueden provocar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (anafilaxia incluida), aunque los trastornos del sistema inmunológico observados dentro de las 48 horas posteriores a la administración de Soliris no difirieron de los observados tras la administración de placebo en la HPN, el SHUa y en otros estudios llevados a cabo con Soliris. En los ensayos clínicos ningún paciente con HPN o SHUa presentó una reacción a la infusión que precisara interrumpir la administración de Soliris. En todos los pacientes que presenten reacciones graves a la infusión se debe interrumpir la administración de Soliris y administrar el tratamiento médico apropiado.

Inmunogenicidad:
Se han detectado respuestas poco frecuentes de títulos bajos de anticuerpos en los pacientes tratados con Soliris en todos los estudios. En los estudios controlados con placebo se han notificado respuestas de títulos bajos con una frecuencia (3,4%) similar a la observada con el placebo (4,8%). En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1%) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes. Por tanto no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Inmunización:
Antes de iniciar el tratamiento con Soliris se recomienda que los pacientes con HPN y SHUa sean vacunados de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes. Además, todos los pacientes deben ser vacunados contra el meningococo al menos 2 semanas antes de recibir Soliris. Los pacientes menores de 2 años de edad y aquellos que sean tratados con Soliris antes de que hayan transcurrido 2 semanas después de recibir una vacuna antimeningocócica deben ser tratados con antibióticos profilácticos adecuados hasta que hayan transcurrido 2 semanas a partir de la vacunación. De estar disponibles, se recomiendan las vacunas tetravalentes conjugadas.

Los pacientes menores de 18 años de edad deben ser vacunados contra las infecciones por Haemophilus influenzae y por neumococo, y deben adherirse

estrictamente a las recomendaciones nacionales de vacunación para cada grupo de edad.

Tratamiento anticoagulante:
El efecto de suspensión de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Soliris no se ha establecido. El tratamiento con Soliris no debe alterar el manejo del tratamiento anticoagulante.

Monitorización analítica:
Monitorización analítica en la HPN: Los pacientes con HPN deben ser monitorizados en busca de signos y síntomas de hemólisis intravascular, incluidos los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes con HPN que reciban tratamiento con Soliris deben ser monitorizados de forma similar para detectar la hemólisis intravascular mediante la determinación de los niveles de LDH, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14±2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización analítica en el SHUa: Los pacientes con SHUa que reciban tratamiento con Soliris deben ser monitorizados para detectar microangiopatía trombótica mediante determinaciones del recuento de plaquetas y de los niveles séricos de LDH y de creatinina, y pueden requerir un ajuste de la dosis dentro de la pauta de dosificación recomendada de 14±2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN:
Si los pacientes interrumpen el tratamiento con Soliris, deben ser monitorizados de forma estricta para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular. La hemólisis grave se identifica por unos niveles séricos de LDH superiores a los observados antes del tratamiento, junto con uno de los siguientes signos: una reducción absoluta de más del 25% en el tamaño del clon de la HPN en un período inferior o igual a una semana (en ausencia de dilución por una transfusión), un nivel de hemoglobina < 5 g/dl o una reducción de más de 4 g/dl en el nivel de hemoglobina en un período igual o menor a una semana, angina, un cambio en el estado mental, una elevación del 50% en el nivel de creatinina en suero o una trombosis. Monitorice a todo paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante 8 semanas por lo menos con el fin de detectar hemólisis grave y otras reacciones.
Si aparece una hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento con Soliris, plantéese los siguientes procedimientos/tratamientos: transfusión sanguínea

(concentrados de hematíes), o transfusión de recambio si los hematíes de la HPN suponen más del 50% del total de los hematíes mediante análisis por citometría de flujo, anticoagulación, corticosteroides, o reinicio del tratamiento con Soliris. En los estudios clínicos con Soliris, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó ningún caso de hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa:
Se han observado en algunos pacientes complicaciones de microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento con Soliris. La interrupción del tratamiento solo se debe considerarse si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa interrumpen el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados de forma muy estricta para detectar los signos y síntomas de las complicaciones graves de microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa

Tras la interrupción del tratamiento, las complicaciones graves de microangiopatía trombótica se pueden identificar mediante (i) la alteración de dos de los siguientes parámetros, o la alteración en determinaciones repetidas de cualquiera de ellos: una reducción del recuento de plaquetas igual o superior al 25% respecto al valor basal o al valor máximo del recuento plaquetario durante el tratamiento con Soliris; un incremento igual o superior al 25% en la creatinina sérica en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con Soliris; o un incremento igual o superior al 25% en los niveles de

LDH en comparación con el nivel basal o el nadir observado durante el tratamiento con Soliris; o (ii) cualquiera de los siguientes: un cambio en el estado mental o convulsiones; angina o disnea; o trombosis.

Si aparecen complicaciones graves de la microangiopatía trombótica tras la interrupción del tratamiento con Soliris, plantéese la posibilidad de reiniciar el tratamiento con Soliris, el tratamiento de soporte con PF/IP, o medidas específicas para los órganos que incluyen tratamiento de soporte renal con diálisis, soporte respiratorio mediante ventilación mecánica o anticoagulación.

Orientación formativa:
Todos los médicos que tengan intención de prescribir Soliris deben estar seguros de conocer adecuadamente la guía de prescripción del médico. Los médicos deben discutir con los pacientes los riesgos y los beneficios del tratamiento con Soliris, y proporcionarles un folleto de información al paciente y una tarjeta de seguridad del paciente.

Se debe indicar a los pacientes que si tienen fiebre, dolor de cabeza acompañado de fiebre y/o rigidez de cuello o sensibilidad a la luz deben buscar inmediatamente atención médica, ya que estos signos pueden indicar una infección meningocócica.

Excipientes:
Este medicamento contiene 5,00 mmol de sodio por dosis (1 vial). Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta con bajo contenido en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio) y la reacción adversa más grave fue sepsis meningocócica.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:
La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas a partir de las notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos sobre HPN y SHUa. Las reacciones adversas notificadas como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) o poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) con eculizumab se muestran clasificadas por órganos del sistema y por término preferente. Dentro de cada

grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden de gravedad en sentido decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas después del tratamiento con Eculizumab

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Infecciones e infestaciones		Sepsis meningocócica, Infección por Aspergillus, Artritis bacteriana, Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis, Bronquitis, Herpes bucal, Infección del tracto urinario, Infección vírica	Meningitis meningocócica, Infección por Neisseria, Sepsis , Shock séptico, Neumonía, Infección del tracto respiratorio inferior; Infección fúngica, Infección por *Haemophilus influenzae*, Absceso, Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección gingival, Infección, Sinusitis, Infección de los dientes , Impétigo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, Leucopenia, Hemólisis*	Coagulopatía, Aglutinación de eritrocitos, Factor de coagulación anormal, Anemia, Linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción Anafiláctica	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos			Enfermedad de Graves Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida del apetito	Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Ansiedad, Insomnio, Alteraciones del sueño, Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Disgeusia,	Síncope, Temblor, Parestesia
Trastornos oculares			Visión borrosa, Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y laberinto			Tinnitus, Vértigo
Trastornos cardíacos			Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión	Hipertensión maligna, Hipertensión, Hematoma, Sofocos,Trastorno venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, Tos, Congestión nasal, Dolor faringolaríngeo,Rinorrea	Epistaxis, Irritación de la garganta
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal,	Peritonitis, Reflujo gastroesofágico,

		Estreñimiento, Dispepsia	Distensión abdominal , Dolor gingival
Trastornos hepatobiliares			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Alopecia, Prurito	Urticaria, Dermatitis, Eritema, Petequias, Despigmentación de la piel, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Dolor muscular, Calambres musculares, Dolor óseo, Dolor de espalda, Dolor en el cuello Dolor de las extremidades	Trismus, Hinchazón de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, Hematuria, Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea, Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema, Molestias torácicas, Pirexia, Escalofríos, Fatiga, Astenia, Enfermedad pseudogripal	Dolor torácico, Parestesia en el lugar de perfusión, Dolor en el lugar de la perfusión, Extravasación, Sensación de calor
Exploraciones complementarias		Test de Coombs positivo*	Incremento de la Alanina aminotransferasa, Incremento de la Aspartato aminotranferasa, Incremento de la gamma-glutamiltransferasa, Disminución del hematocrito, Disminución de la hemoglobina
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión

Dosificación y Grupo Etario:

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con trastornos hematológicos.

Posología

Pacientes adultos

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

Monitorización del tratamiento:
Los pacientes SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).
Se recomienda el tratamiento con Soliris de por vida, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada.

Población de edad avanzada:
Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia hepática:
No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración:

En el apartado "Observaciones especiales" se pueden encontrar las instrucciones para la preparación de la solución diluida. No la administre como bolo o inyección intravenosa rápida. Soliris debe administrarse únicamente mediante infusión intravenosa tal como se describe a continuación.
La solución diluida de Soliris debe ser administrada por vía intravenosa en 25-45 minutos mediante infusión por gravedad, bomba de jeringa o bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante su administración al paciente.
Los pacientes deben ser monitorizados durante una hora después de la infusión. Si aparecieran acontecimientos adversos durante la administración de Soliris, la infusión puede hacerse más lentamente o interrumpirse, a discreción del médico. Si la infusión se hace más lentamente, el tiempo total de infusión no debe exceder las dos horas en los adultos y adolescentes y las cuatro horas en los niños menores de 12 años de edad.

Vía de Administración: IV

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 7.0 Junio de 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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.9. WILFACTIN® 100 UI/mL

Expediente : 20083797
Radicado : 2014134344 / 2015091919
Fecha : 17/07/2015
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de solución reconstituida contiene factor humano Von Willebrand 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A.

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

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda co administrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis, Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos .Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.
Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.
Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)
Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF: RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controlad en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desórdenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.
Un vial de 5 ml (500 UI) de Wilfactin contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio
Un vial de 10 ml (1000 UI) de Wilfactin contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.
Un vial de 20 ml (2000 UI) de Wilfactin contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.
Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, nauseam agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)
Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas, Por la tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.
En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embolicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de efectos reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis:
Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF: RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)
Se deben cumplir los valores de VWF: RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C> 0,4 UI/ml (40%)
La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

Primera inyección:
Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

Inyecciones posteriores:
El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varias días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF: RCo y FVIII: C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.
El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

Profilaxis:
La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.
El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Prospecto informativo para el paciente versión Junio 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 1mL de solución reconstituida contiene factor humano Von Willebrand 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A.

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

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda co administrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis, Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos .Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.
Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.
Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)
Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF: RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controlad en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desórdenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.
Un vial de 5 ml (500 UI) de Wilfactin contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio
Un vial de 10 ml (1000 UI) de Wilfactin contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.
Un vial de 20 ml (2000 UI) de Wilfactin contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.
Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, nauseam agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)
Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas, Por la tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.
En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embolicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de efectos reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis:
Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF: RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)
Se deben cumplir los valores de VWF: RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C> 0,4 UI/ml (40%)
La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII: C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

Primera inyección:
Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya

alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

Inyecciones posteriores:
El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varias días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF: RCo y FVIII: C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.
El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

Profilaxis:
La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.
El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el prospecto informativo para el paciente versión Junio 2013

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.10. BOTOX® BTX-A® 200U

Expediente : 20019432
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:
- Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:
- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonias
- 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 Sindrome 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 Blefaroespasmo, 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

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 dificulto el estudio para ésta sesión.

3.1.3.11. 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:

IU Requerida
Número del factor VIII = Peso corporal (kg) X Factor requerido Incremento en la actividad VIII x 0.5 (IU/kg por IU/dL) (% 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 sagrado 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.

3.1.3.12. 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

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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a<1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático *Frecuentes:* Anemia
Trastornos del sistema inmunológico *Raras:* Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: Hipercolesterolemia *Poco frecuentes:* Hipercalcemia superior a 2.76 mmol/L, Hiperuricemia *Raras:* Hipercalcemia superior a 3.25 mmol/L
Trastornos siquiátricos *Frecuentes:* Depresión
Trastornos del sistema nervioso *Frecuentes:* Mareo; Cefalea, Ciática, sincope.
Trastornos del oído y del laberinto *Frecuentes:* Vértigo
Trastornos cardiacos *Frecuentes:* Palpitaciones *Poco frecuentes:* Taquicardia
Trastornos vasculares *Frecuentes:* Disnea *Poco frecuentes*: Enfisema
Trastornos gastrointestinales *Frecuentes:* Náusea; vómito, Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico *Poco frecuentes:* Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo *Frecuentes:* Aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *Muy frecuentes:* Dolor en las extremidades *Frecuentes:* Calambres musculares *Poco frecuentes:* Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios *Poco frecuentes:* Incontinencia urinaria; poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis *Raras:* Fallo/Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *Frecuentes:* 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 *Poco frecuentes:* Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección *Raras:* Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)
Exploraciones complementarias *Poco frecuentes:* 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 ≥ 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 epífisis 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.

3.1.3.13. 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 ésta 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 Neurosiquiátricos: 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 descontinuado 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.

Desordenes 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 algodonosas 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	≥ 100 x 10^9/L
Conteo de neutrófilos	≥ 1.5 x 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)/m^2 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:

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 ≤ 65Kg; 1000mg/día para > 65-85kg; 1200mg/día para >85-105 Kg; 1400 mg/día para >105kg) 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 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.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ALENCAL VALS 2,5/320
ALENCAL VALS 5/320 TABLETAS CUBIERTAS.

Expediente : 20094247
Radicado : 2015075951
Fecha : 2015/06/17
Interesado : Closter Pharma S.A.S
Fabricante : Colompack S.A.S

Composición:

Levoamlodipino nicotinato equivalente a 2,5 mg de levoamlodipino base / valsartan 320 mg.

Levoamlodipino nicotinato equivalente a 5 mg de levoamlodipino base / valsartan 320 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas cubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la hipertension idiopatica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Uso simultaneo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) como el Valsartan o de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina IECA, con Aliskireno en pacientes con diabetes Tipo II. Bloqueo doble del sistema renino-angiotensinico (SRA). Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA, como el valsartan con otros agentes bloqueantes del SRA, como los IECA o el Aliskireno.

Reacciones adversas: Las más frecuentes son: Rinofaringitis, cefalea, gripe, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, vértigo, taquicardia palpitaciones, diarrea, nauseas, estreñimiento, eritema

Interacciones: El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos, ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros fármacos que puedan elevar las concentraciones séricas de potasio deben ser administrados con precaución y vigilancia.

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio médico.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de 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:

Levoamlodipino nicotinato equivalente a 2,5 mg de levoamlodipino base / valsartan 320 mg.

Levoamlodipino nicotinato equivalente a 5 mg de levoamlodipino base / valsartan 320 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas cubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la hipertension idiopatica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Uso simultaneo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) como el Valsartan o de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina IECA, con Aliskireno en pacientes con diabetes Tipo II. Bloqueo doble del sistema renino- angiotensinico (SRA). Se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente ARA, como el valsartan con otros agentes bloqueantes del SRA, como los IECA o el Aliskireno.

Reacciones adversas: Las más frecuentes son: Rinofaringitis, cefalea, gripe, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, vértigo, taquicardia palpitaciones, diarrea, nauseas, estreñimiento, eritema

Interacciones: El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos, ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros fármacos que puedan elevar las concentraciones séricas de potasio deben ser administrados con precaución y vigilancia.

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio médico.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.2. EVOTAZ™ 300mg-150mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20094193
Radicado : 2015074765
Fecha : 2015/06/12
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Patheon Inc

Composición:

Componente	Cantidad (mg/tableta)	Función
Capa de sulfato de atazanavir		
Sulfato de atazanavir	341,70 equivalente a 300 mg de atazanavir base	Principio activo
Capa de cobicistat		
Cobicistat en dióxido de silicio	294,12	Principio activo

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Evotaz™ (atazanavir-cobicistat) está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos.

Limitación de uso: El uso de Evotaz™ en pacientes con tratamiento previo debe estar guiado por el número de sustituciones de resistencia primarias a inhibidores de proteasa en condición basal.

Contraindicaciones: Evotaz™ (atazanavir - cobicistat) está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a atazanavir y cobicistat o a cualquier otro componente de Evotaz.

- Cuando se coadministra con fármacos que son dependientes de ciertas enzimas (CYP3A ó UGT1A1) para su eliminación y para los cuales las concentraciones plasmáticas alteradas se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales o pérdida del efecto terapéutico.
- Cuando se coadministra con fármacos que inducen fuertemente CYP3A.

Precauciones y advertencias:

Las siguientes condiciones han sido reportadas en pacientes que reciben atazanavir: Anormalidades de la conducción cardíaca, erupción severa, nefrolitiasis, colelitiasis, e hiperbilirrubinemia. Se ha reportado deterioro renal en pacientes que reciben cobicistat con atazanavir y tenofovir DF. Los pacientes con hepatitis B ó C o elevaciones en las transaminasas pueden estar en riesgo de una mayor elevación de las transaminasas ó descompensación hepática. El uso concomitante de Evotaz y medicamentos que inducen, inhiben, ó son metabolizados por CYP3A puede conducir a reacciones adversas clínicamente significativas y/o pérdida del efecto terapéutico de Evotaz y posible desarrollo de resistencia. Los pacientes que reciben Evotaz pueden desarrollar síndrome de reconstitución inmune, aparición o exacerbación de diabetes mellitus/hiperglicemia, y redistribución/acumulación de grasa corporal. Ha habido informes de aumento de las hemorragias en pacientes con hemofilia tratados con inhibidores de proteasa, aunque no se ha establecido una relación causal. Las mujeres embarazadas han desarrollado acidosis láctica cuando tomaron Evotaz con análogos nucleósidos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes (de todos los grados) y reportadas en >10% de los pacientes en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat fueron ictericia (13%), ictericia ocular (15%) y náuseas (12%).

Interacciones:

Potencial de Evotaz para afectar a otros fármacos:
El atazanavir es inhibidor de CYP3A y UGT1A1, e inhibidor débil de CYP2C8. El cobicistat es inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Los transportadores que el cobicistat inhibe incluyen la glicoproteína P (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. La coadministración de Evotaz con fármacos altamente dependientes de CYP3A para su eliminación, y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales, está contraindicada. La coadministración de Evotaz y fármacos metabolizados principalmente por CYP3A, UGT1A1 y/o CYP2D6

o fármacos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 y/o OATP1B3 puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro fármaco que podrían incrementar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas, lo que puede requerir ajustes de dosis y/o un monitoreo adicional. No se recomienda el uso de Evotaz cuando se coadministra con fármacos altamente dependientes de CYP2C8 para su eliminación con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, paclitaxel, repaglinida).

7.2 Potencial de otros fármacos para afectar a Evotaz:
El atazanavir y el cobicistat son sustratos de CYP3A4; por lo tanto, los fármacos que inducen CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir y cobicistat, y reducir el efecto terapéutico de EVOTAZ, lo cual conduce al desarrollo de resistencia al atazanavir. El cobicistat también es metabolizado por CYP2D6 en menor grado. La coadministración de EVOTAZ con otros fármacos que inhiben CYP3A4 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de cobicistat y atazanavir. La solubilidad de atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevén concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir si se administran inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicaciones con sustancias buffer o antagonistas del receptor de H_2 junto con Evotaz.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas:

No se han llevado a cabo ensayos de interacción medicamentosa con Evotaz. Se han realizado ensayos de interacción medicamentosa con cobicistat en combinación con desipramina, digoxina o efavirenz, y con cobicistat coadministrado con elvitegravir en combinación con otros fármacos, que incluyen rosuvastatina y rifabutina.

Dosificación y Grupo Etario:

Evotaz es un producto de combinación de dosis fija que contiene 300 mg de atazanavir y 150 mg de cobicistat. En adultos con y sin tratamiento previo, la dosis recomendada de Evotaz es un comprimido una vez al día por vía oral con alimentos. Administrar Evotaz junto con otros agentes antirretrovirales.
Grupo etario: Adultos

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva asociación
-Inserto versión Enero 2015
-Información para prescribir Enero 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:

Componente	Cantidad (mg/tableta)	Función
Capa de sulfato de atazanavir		
Sulfato de atazanavir	**341,70 equivalente a 300 mg de atazanavir base**	**Principio activo**
Capa de cobicistat		
Cobicistat en dióxido de silicio	**294,12**	**Principio activo**

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Evotaz™ (atazanavir-cobicistat) está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos.

Limitación de uso: El uso de Evotaz™ en pacientes con tratamiento previo debe estar guiado por el número de sustituciones de resistencia primarias a inhibidores de proteasa en condición basal.

Contraindicaciones: Evotaz™ (atazanavir - cobicistat) está contraindicado:

- **En pacientes con hipersensibilidad a atazanavir y cobicistat o a cualquier otro componente de Evotaz.**

- **Cuando se coadministra con fármacos que son dependientes de ciertas enzimas (CYP3A ó UGT1A1) para su eliminación y para los cuales las concentraciones plasmáticas alteradas se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales o pérdida del efecto terapéutico.**
- **Cuando se coadministra con fármacos que inducen fuertemente CYP3A.**

Precauciones y advertencias:

Las siguientes condiciones han sido reportadas en pacientes que reciben atazanavir: Anormalidades de la conducción cardíaca, erupción severa, nefrolitiasis, colelitiasis, e hiperbilirrubinemia. Se ha reportado deterioro renal en pacientes que reciben cobicistat con atazanavir y tenofovir DF. Los pacientes con hepatitis B ó C o elevaciones en las transaminasas pueden estar en riesgo de una mayor elevación de las transaminasas ó descompensación hepática. El uso concomitante de Evotaz y medicamentos que inducen, inhiben, ó son metabolizados por CYP3A puede conducir a reacciones adversas clínicamente significativas y/o pérdida del efecto terapéutico de Evotaz y posible desarrollo de resistencia. Los pacientes que reciben Evotaz pueden desarrollar síndrome de reconstitución inmune, aparición o exacerbación de diabetes mellitus/hiperglicemia, y redistribución/acumulación de grasa corporal. Ha habido informes de aumento de las hemorragias en pacientes con hemofilia tratados con inhibidores de proteasa, aunque no se ha establecido una relación causal. Las mujeres embarazadas han desarrollado acidosis láctica cuando tomaron Evotaz con análogos nucleósidos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes (de todos los grados) y reportadas en >10% de los pacientes en el grupo de atazanavir coadministrado con cobicistat fueron ictericia (13%), ictericia ocular (15%) y náuseas (12%).

Interacciones:

Potencial de Evotaz para afectar a otros fármacos:
El atazanavir es inhibidor de CYP3A y UGT1A1, e inhibidor débil de CYP2C8. El cobicistat es inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Los transportadores que el cobicistat inhibe incluyen la glicoproteína P (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. La coadministración de Evotaz con fármacos altamente dependientes de CYP3A para su eliminación, y para los cuales las elevadas concentraciones plasmáticas se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales, está contraindicada. La

coadministración de Evotaz y fármacos metabolizados principalmente por CYP3A, UGT1A1 y/o CYP2D6 o fármacos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 y/o OATP1B3 puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro fármaco que podrían incrementar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas, lo que puede requerir ajustes de dosis y/o un monitoreo adicional. No se recomienda el uso de Evotaz cuando se coadministra con fármacos altamente dependientes de CYP2C8 para su eliminación con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, paclitaxel, repaglinida).

7.2 Potencial de otros fármacos para afectar a Evotaz:
El atazanavir y el cobicistat son sustratos de CYP3A4; por lo tanto, los fármacos que inducen CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir y cobicistat, y reducir el efecto terapéutico de EVOTAZ, lo cual conduce al desarrollo de resistencia al atazanavir. El cobicistat también es metabolizado por CYP2D6 en menor grado. La coadministración de EVOTAZ con otros fármacos que inhiben CYP3A4 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de cobicistat y atazanavir. La solubilidad de atazanavir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevén concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir si se administran inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, medicaciones con sustancias buffer o antagonistas del receptor de H_2 junto con Evotaz.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas:

No se han llevado a cabo ensayos de interacción medicamentosa con Evotaz. Se han realizado ensayos de interacción medicamentosa con cobicistat en combinación con desipramina, digoxina o efavirenz, y con cobicistat coadministrado con elvitegravir en combinación con otros fármacos, que incluyen rosuvastatina y rifabutina.

Dosificación y Grupo Etario:

Evotaz es un producto de combinación de dosis fija que contiene 300 mg de atazanavir y 150 mg de cobicistat. En adultos con y sin tratamiento previo, la dosis recomendada de Evotaz es un comprimido una vez al día por vía oral con alimentos. Administrar Evotaz junto con otros agentes antirretrovirales.
Grupo etario: Adultos

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Enero 2015 y la Información para prescribir Enero 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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. SALBUTAMOL SOLUCIÓN RESPIRATORIA

Expediente : 20093867
Radicado : 2015071012
Fecha : 2015/06/04
Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia
Fabricante : Cipla Ltd

Composición: Cada 2.5 mL de solución respiratoria contiene sulfato de salbutamol BP/ Ph.Eur equivalente a salbutamol 2.5 mg

Forma farmacéutica: Réspulas - Solución nebulizadora

Indicaciones: El Salbutamol Solución Respiratoria está indicado en adultos, adolescentes y niños entre los 4 y los 11 años. Para bebés y niños menores de 4 años. El Salbutamol Solución Respiratoria está indicado para el uso en el manejo rutinario de broncoespasmos crónicos que no responden a la terapia convencional y en el tratamiento de asma aguda severa

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
Riesgo de aborto

Precauciones y Advertencias:

El Salbutamol Solución Respiratoria solo debe ser usado por inhalación, para ser respirado por la boca y no debe ser inyectado ni consumido.
Los broncodilatadores no deben ser el único ni el principal tratamiento en pacientes con asma severa o inestable. El asma severa requiere de evaluación médica regular incluyendo pruebas de funcionamiento pulmonar ya que los pacientes están en riesgo de ataques severos e incluso la muerte. Los médicos deben considerar usar la dosis máxima recomendada de terapia cortico esteroide inhalado y/o cortico esteroide oral en estos pacientes.

Los pacientes que reciben el tratamiento en casa deben ser advertidos de buscar asesoría médica si el tratamiento con el Salbutamol respiratorio pierde efectividad. Debido a que puede haber efectos adversos relacionados con la dosis excesiva, la dosis o la frecuencia de administración solo debe ser incrementada bajo la supervisión de un médico.

Los pacientes siendo tratados con Salbutamol Solución Respiratoria también pueden estar recibiendo otra dosis de broncodilatadores inhalados de corta acción para disminuir los síntomas.

El incremento en el uso de los broncodilatadores, en particular los agonistas β2 inhalados de corta acción para la mejora de los síntomas indican el deterioro del control del asma. El paciente debe ser instruido para que busque asesoría médica si el tratamiento de broncodilatadores de corta acción pierde efectividad o si se requieren más inhalaciones de lo normal. En esta situación, el paciente debe ser aconsejado y se deben tener en cuenta la necesidad de incrementar la terapia antiinflamatoria (ej: dosis más altas de cortico esteroides o el curso de un cortico esteroide oral).
Exacerbaciones severas para el asma debe ser tratada de manera normal.
Los efectos cardiovasculares pueden ser vistas con medicamento simpatomiméticos incluyendo el salbutamol. Hay alguna evidencia en los datos de post mercadeo y en literatura publicada de raras ocurrencias de isquemia miocárdica asociada con el salbutamol. Pacientes que tienen enfermedad cardiaca severa (ej: enfermedad cardiaca severa, arritmia o falla cardiaca severa) que reciben salbutamol deben ser advertidos de ir al médico si sienten dolor en el pecho o cualquier otro síntoma de empeoramiento de la enfermedad cardiaca. Se debe prestar atención para la evaluación de los síntomas tales como disnea y dolor en el pecho ya que pueden tener origen respiratorio o cardiaco.

El Salbutamol Solución Respiratoria debe ser usado con cuidado en pacientes con conocimiento de haber recibido grandes dosis de otros medicamentos sintomáticos.
Hipopotasemia potencialmente severa puede presentarse como el resultado de una terapia β2 agonista, principalmente por administración parenteral y nebulizada. Se debe tener especial precaución es asma aguda severa ya que el efecto puede ser potencializado por hipoxia y por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos. Los niveles de potasio en suero deben ser monitoreados en dichas situaciones.

Al igual que otros β-adrenoreceptores agonistas, el salbutamol puede inducir cambios metabólicos reversibles tales como un incremento en los niveles de glucosa sanguínea. Pacientes diabéticos pueden no ser capaces de compensar este incremento de glucosa en sangre y el desarrollo de cetoacidosis ha sido reportado. La administración concurrente de cortico esteroides puede exagerar este efecto.

La acidosis láctica se ha reportado en asociación con altas dosis terapéuticas de terapias beta agonistas de corta acción intravenosas e inhaladas, principalmente en pacientes siendo tratados para una exacerbación asmática aguda. El incremento en los niveles de lactato pueden conllevar a disnea y una hiperventilación compensatoria, que puede ser mal interpretada como una señal de falla en el tratamiento del asma y llevar a una intensificación innecesaria del tratamiento con beta agonistas de corta acción. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes sean monitoreados para el desarrollo de una elevación del lactato en suero y una consecuente acidosis metabólica con este ajuste.
Un pequeño número de casos de glaucoma por cerramiento agudo del ángulo ha sido reportado en pacientes tratados con una combinación de salbutamol nebulizado y bromido ipratropiomo. Una combinación de salbutamol nebulizado con anticolinérgicos nebulizados, por lo tanto, debe ser usada con precaución. Los pacientes deben recibir instrucciones adecuadas sobre la administración correcta y deben ser advertidos de no permitir que la solución o sus vapores entren al ojo.
El salbutamol debe ser administrado con precaución en pacientes que sufren de tirotoxicosis.
Al igual que con otras terapias de inhalación, el broncoespasmo paradíjico puede ocurrir con un incremento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe ser tratado de inmediato con una presentación alternativa o un inhalador broncodilatador de acción rápida. El Salbutamol Solución Respiratoria debe ser descontinuado de inmediato y si se requiere, se debe remplazar por un broncodilatador de acción rápida de aquí en adelante

Reacciones adversas:

Los efectos adversos están listados a continuación por órgano de sistema, clase y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (>1/10), común (>1/100 y <1/10), poco común (>1/1000 y <1/100), raro (>1/10000 y <1/1000) y muy raro (<1/10000). Los eventos comunes y muy comunes generalmente fueron determinados a partir de los datos de estudios clínicos. Los eventos raros, muy raros y desconocidos generalmente fueron determinados a partir de datos espontáneos.

Desórdenes del sistema inmune	
Muy raro:	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	
Raro:	Hipopotasemia
Hipopotasemia potencialmente severa puede generarse a partir de una terapia β2 agonista	
Desconocidos:	Hipopotasemia
Desórdenes del sistema nervioso	
Común:	Temblores y dolores de cabeza
Muy raro:	Hiperactividad
Desórdenes cardiacos	
Común:	Taquicardia
Poco común:	Palpitaciones
Muy raro:	Arritmias cardiacas incluyendo fibrilaciones arteriales, taquicardia supra ventricular y extrasístoles
Desconocido:	Isquemia del miocardio*
Desórdenes vasculares	
Raro:	Vasodilatación periférica
Desórdenes del sistema respiratorio, torácico y mediastínico	
Muy raro:	Broncoespasmo paradójico
Desórdenes del sistema gastrointestinal	
Poco común:	Irritación de boca y garganta
Desórdenes del sistema musculo esquelético y conectivo	
Poco común:	Calambres musculares

*reportado espontáneamente en datos de post mercadeo, por lo tanto, la frecuencia es desconocida

Interacciones: Normalmente no se debe prescribir con medicamentos β bloqueadores no selectivos tales como el propanol

Dosificación y Grupo Etario:

El Salbutamol Solución Respiratoria es únicamente para ser inhalado, para respirar por la boca, bajo la dirección de un médico y con el uso de un nebulizador adecuado. La solución no debe ser inyectada ni consumida. El Salbutamol Solución Respiratoria puede ser administrado de manera intermitente o continua. El Salbutamol tiene un tiempo de acción de 4 a 6 horas en la mayoría de los pacientes.

Población pediátrica
El mismo modelo de administración para la administración intermitente también aplica para los niños. La dosis mínima de inicio para niños menores de 12 as es de 0.5 ml (2.5 mg de Salbutamol) diluido hasta 2 o 2.5 ml con solución salina normal estéril. Algunos niños (mayores a los 18 meses) pueden, sin embargo, requerir dosis de Salbutamol de hasta 5 mg. El tratamiento intermitente puede ser repetido hasta cuatro veces al día.
Niños mayores de 12 años y mayores: Dosis igual a la población adulta.
En niños menores de 18 meses la eficacia clínica del Salbutamol es incierta. Debido a que una hipoxemia transitoria puede ocurrir se debe tener en consideración una terapia con oxígeno. Otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para la administración en niños menores de 4 años.

Vía de Administración: Vía inhalatoria

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 abril de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe aclarar cuál es la forma de administración del producto de la referencia, por cuanto la inhalación por puff o por nebulización se puede prestar a confusiones por parte del usuario.

3.1.5.2. DUTAZ®

Expediente : 20094229
Radicado : 2015075369
Fecha : 2015/06/16
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Titan Laboratories PVT

Composición: Cada cápsula dura contiene dutasterida 0,5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación.
- Mujeres y niños.
- No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas

Precauciones y Advertencias:

- Debido a que la Dutasterida se absorbe bien por día dermatológica, los niños y mujeres y en general cualquier otra persona en quien no esté indicado el tratamiento, deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames o exposición de sus componentes. En caso de tener contacto con el contenido del producto, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con abundante agua y jabón.
- Cuando se utiliza la Dutasterida en combinación con Tamsulosina, se debe tener precaución en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, ya que podría asociar con la precipitación o incremento de la incidencia de la enfermedad, aspecto sobre el cual no se ha demostrado contundentemente una relación de causalidad.
- Antes de administrar el medicamento y posteriormente en forma periódica, se recomienda realizar evaluación médica y paraclínica correspondiente para el cáncer de próstata. Se debe recordar y tener en cuenta que el medicamento puede disminuir las concentraciones del Antígeno Prostático Específico. Estudios han demostrado una incidencia más alta de Cáncer de Próstata en pacientes que toman el medicamento, aunque no se ha establecido una relación causal entre la Dutasterida y el cáncer de próstata de alto Grado.
- Se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que toman Dutasterida y aunque no se ha establecido una clara relación causal, se debe advertir a los pacientes sobre cualquier cambio en la zona mamaria, incluyendo masas, tumefacciones o secreciones

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con dutasterida son [6, 7, 8, 9]: cefalea, malestar general, fatiga, dolor musculoesquelético, mareos. Otros eventos adversos que se han reportado son: impotencia, disminución de la libido, ginecomastia, alteración de la eyaculación, dolor o tensión mamaria, reacciones alérgicas diversas (incluyendo piel, edemas, e incluso severas).

Interacciones: Las concentraciones plasmáticas de la dutasterida pueden ser incrementadas con la administración concomitante de fármacos inhibidores de la citocromo P450 CYP 3A4: algunos ejemplos son ritonavir, ketoconazol, itraconazol, verapamilo, diltiazem, cimetidina y ciprofloxacina

Dosificación y Grupo Etario:

Dutaz® (dutasterida) cápsulas, es un medicamento de prescripción médica. La dosis recomendada es de 1 cápsula una vez al día, en pacientes adultos (hombres), vía oral

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 considera que el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con un producto de referencia que haya demostrado su seguridad y eficacia con estudios clínicos.

3.1.5.3. XOLAIR

Expediente : 20094435
Radicado : 2015078038
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición:

Cada 1 mL de solución inyectable contienen 150 mg de omalizumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección en Jeringa prellenada

Presentaciones:
1 mL de Solución Inyectable contienen 150 mg de Omalizumab.
0.5 mL de Solución Inyectable contienen 75 mg de Omalizumab.

Indicaciones:

Asma: Xolair® (Omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados.

Urticaria Crónica Espontánea: Xolair® (Omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con Urticaria Crónica Espontanea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones alérgicas:

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra Xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis:

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

Generales:

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Recomendación al usuario:

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Jeringa precargada, individuos sensibles al latex:

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Asma alérgica:

Resumen del perfil toxicológico:

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos:

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

Infecciones e infestaciones	
Infrecuente	Faringitis
Raro:	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	

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

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

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

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

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

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

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

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

Urticaria espontánea crónica (UEC):

Resumen del perfil toxicológico:

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

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

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

Reacciones adversas (por término preferido del MedDRA)	**Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto**			**Categoría de frecuencia**
	Placebo	150 mg	300 mg	
	N=242	*N*=175	*N*=412	
Infecciones e infestaciones				

Reacciones adversas	Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto			Categoría de frecuencia
Rinofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuente
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Infección viral de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuente

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

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

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

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

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

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

Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración de omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma o la UEC y el omalizumab.

Asma alérgica:

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción breve o prolongada, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen la inocuidad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso combinado de Xolair y una inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Urticaria espontánea crónica (UEC):

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (H_1 o H_2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en el asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los antihistamínicos H_2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y administración:

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Posología en el asma alérgica:

La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en 1 a 4 inyecciones en cada administración; véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis, y las Tablas 3 y 4 para asignar dosis a niños (mayores de 6 y menores de 12 años) y a adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Para la administración de dosis de 225, 375 o 525 mg, se puede utilizar Xolair 150 mg en asociación con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de administración.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg [a]	150 mg [b]		
75	1[c]	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1[c]	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1[c]	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1[c]	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

[a] 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).

[b] 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).

[c] o utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos:

En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para estimar satisfactoriamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo retirado. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis después de haber interrumpido el tratamiento durante menos de un año debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 Administración cada 4 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300–400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400–500	225	300	450	450	600	600				
>500–600	300	300	450	600	600					
>600–700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

Tabla 4 Administración cada 2 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

	Peso corporal (kg)										
IgE basal (UI/ml)	≥20- 25	>25-30	>30-40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3.										225
> 100-200											375
> 200-300										375	525
> 300-400									450	525	
> 400-500							375	375	525	600	
> 500-600						375	450	450	600		
> 600-700		225			375	450	450	525			
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600		NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para recomendar una dosis				
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC):

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal o hepatica:

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de la IgG, por ejemplo, de su degradación en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática pueda alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a dichos pacientes.

Pacientes pediátricos:

En el asma alérgica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años de edad; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos:

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

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 de la nueva forma farmacéutica
-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0675-s
-Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0675-s

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

Composición:

Cada 1 mL de solución inyectable contienen 150 mg de omalizumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección en Jeringa prellenada

Presentaciones:
1 mL de Solución Inyectable contienen 150 mg de Omalizumab.
0.5 mL de Solución Inyectable contienen 75 mg de Omalizumab.

Indicaciones:

Asma: Xolair® (Omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados.

Urticaria Crónica Espontánea: Xolair® (Omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con Urticaria Crónica Espontanea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

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

Precauciones y Advertencias:

Reacciones alérgicas:

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra Xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis:

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

Generales:

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Recomendación al usuario:

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Jeringa precargada, individuos sensibles al latex:

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, todavía no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Asma alérgica:

Resumen del perfil toxicológico:

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos:

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

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

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

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

Urticaria espontánea crónica (UEC):

Resumen del perfil toxicológico:

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

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

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en ≥1% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia (≥2%) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención

(CIOMS III): muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); infrecuente (≥1/1000 a <1/100); rara (≥1/10 000 a < 1/1000); muy rara (<1/10 000); (de frecuencia) desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

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

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

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

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

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

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

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del

omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración de omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma o la UEC y el omalizumab.

Asma alérgica:

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción breve o prolongada, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen la inocuidad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso combinado de Xolair y una inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Urticaria espontánea crónica (UEC):

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (H_1 o H_2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en el asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los antihistamínicos H_2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y administración:

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Posología en el asma alérgica:

La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes mediante un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en 1 a 4 inyecciones en cada administración; véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis, y las Tablas 3 y 4 para asignar dosis a niños (mayores de 6 y menores de 12 años) y a adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Para la administración de dosis de 225, 375 o 525 mg, se puede utilizar Xolair 150 mg en asociación con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de administración.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg [a]	150 mg [b]		
75	1[c]	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1[c]	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1[c]	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1[c]	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

[a] 0,6 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 75 mg).

[b] 1,2 ml = volumen máximo suministrado por vial (Xolair 150 mg).

[c] o utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		

75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos:

En los estudios clínicos se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para estimar satisfactoriamente si el paciente responde a Xolair.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo retirado. Por consiguiente, de nada sirve volver a medir las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair para determinar la dosis. La determinación de la dosis después de haber interrumpido el tratamiento durante menos de un año debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante un año o más, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3Administración cada 4 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150

≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300–400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400–500	225	300	450	450	600	600				
>500–600	300	300	450	600	600					
>600–700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

Tabla 4Administración cada 2 semanas. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

	Peso corporal (kg)										
IgE basal (UI/ml)	≥20- 25	>25-30	>30-40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90-125	>125-150	>150-200
≥ 30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3.										225
> 100-200											375
> 200-300										375	525
> 300-400									450	525	
> 400-500							375	375	525	600	
> 500-600						375	450	450	600		
> 600-700		225			375	450	450	525			
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600				
> 900-1000	225	300	375	450	525	600					
> 1000-1100	225	300	375	450	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para recomendar una dosis					
> 1100-1200	300	300	450	525	600						
> 1200-1300	300	375	450	525							
> 1300-1500	300	375	525	600							

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC):

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal o hepatica:

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de la IgG, por ejemplo, de su degradación en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática pueda alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a dichos pacientes.

Pacientes pediátricos:

En el asma alérgica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años de edad; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos:

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 21.4.2.1.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Inserto versión 2014-PSB/GLC-0675-s y la Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0675-s, 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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.4. DUTAZ®

Expediente : 20082123
Radicado : 2014113766/2015048531
Fecha : 2015/04/21
Interesado : Percos S.A.
Fabricante : Titan Laboratories Pvt. Limited

Composición: Cada cápsula contiene 0,5 mg de dutasterida

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento y prevención de la progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna (BHP, del inglés: Benign Prostatic Hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés, Acute Urinary Retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la BPH. Adicionalmente, administrado con el alfabloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH. Adicionalmente, se encuentra indicado en el tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida de cabello (Alopecia Androgénica) para incrementar el crecimiento del cabello y evitar que este se siga cayendo.

Contraindicaciones:

La Dutasterida se encuentra contraindicada en:

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación o a otros inhibidores de la 5α-reductasa.
- Mujeres y niños.

Debido al amplio metabolismo de la Dutasterida, no se recomienda la administración en pacientes con enfermedades hepáticas, incluyendo la insuficiencia hepática dado que no se disponen de estudios al respecto.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: Debido a que la dutasterida se absorbe bien por día dermatológica, los niños y mujeres y en general cualquier otra persona en quien no esté indicado el tratamiento, deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames o exposición de sus componentes. En caso de tener contacto con el contenido del producto, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con abundante agua y jabón. Antes de administrar el medicamento y posteriormente en forma periódica, se recomienda realizar evaluación médica y paraclínica correspondiente para el cáncer de próstata.
Advertencias: Cuando se utiliza la Dutasterida en combinación con Tamsulosina, se debe tener precaución en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, ya que podría asociar con la precipitación o incremento de la incidencia de la enfermedad, aspecto sobre el cual no se ha demostrado contundentemente una relación de causalidad. Se debe recordar y tener en cuenta que el medicamento puede disminuir las concentraciones del Antígeno Prostático Específico. Estudios han demostrado una incidencia más alta de Cáncer de Próstata en pacientes que toman el medicamento, aunque no se ha establecido una relación causal entre la Dutasterida y el cáncer de próstata de alto Grado. Se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que toman Dutasterida y aunque no se ha establecido una clara relación causal, se debe advertir a los pacientes sobre cualquier cambio en la zona mamaria, incluyendo masas, tumefacciones o secreciones.

Reacciones adversas:

Se pueden producir los siguientes eventos adversos:
Mareos, hipotensión, náuseas, cefalea, alteraciones digestivas, sensibilidad o tensión mamaria, ginecomastia, reacciones alérgicas diversas (incluyendo piel, edemas, e incluso severas), alteración de la eyaculación, impotencia, disminución de la libido. Estudios han reportado asociación con la posibilidad de falla cardíaca.

Interacciones: Fármacos inhibidores de la CYP3A4 y la CYP3A5 tales como cimetidina, ciprofloxacina, diltiazem, ketoconazol, ritonavir y verapamilo, podrían incrementar las concentraciones de Dutasterida.

Dosificación y Grupo Etario:

INDICACIÓN	DOSIFICACIÓN, GRUPO ETAREO y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
1. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (MONOTERAPIA): Tratamiento y prevención de la progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna (BHP, del	Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz® (Dutasterida) consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día,

inglés: Benign Prostatic Hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés, Acute Urinary Retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.	vía oral Aunque puede haber una mejoría precoz, pudiera ser necesario prolongar el tratamiento por mínimo 6 meses, de acuerdo con los reportes de los estudios clínicos
2. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (TRATAMIENTO COMBINADO): Administrado con el alfabloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH.	Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz® (Dutasterida), en tratamiento combinado con Tamsulosina, consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral. Aunque puede haber una mejoría precoz, pudiera ser necesario prolongar el tratamiento por mínimo 6 meses, de acuerdo con los reportes de los estudios clínicos(
3. ALOPECIA ANDROGÉNICA: Tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida de cabello (Alopecia Androgénica) para incrementar el crecimiento del cabello y evitar que este se siga cayendo.	Pacientes Adultos (uso exclusivo género masculino): La dosis recomendada de Dutaz® (Dutasterida) consiste en una cápsula (0.5 mg) administrada una vez al día, vía oral. Aunque pudiera haber una respuesta temprana al tratamiento, los estudios han observado respuesta entre las 12 semanas (3 meses) y las 24 semanas (6 meses) de tratamiento.

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. 2015003661, generado por concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.2.1., en el sentido de especificar y aclarar el esquema posológico para cada una de las indicaciones solicitadas para continuar con la aprobación de la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto se evidencia que la forma farmacéutica es diferente a la incluida en Normas Farmacológicas y no se anexan los estudios soportarla.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. MILRINONA

Expediente : 20093553
Radicado : 2015067399
Fecha : 2015/05/29
Interesado : Medyseh LTDA
Fabricante : ADS pharma S.A.S

Composición: Cada mL de solución contiene milrinona lactato equivalente a 0,2 mg de milrinona
Forma farmacéutica: Solucion esteril inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con enfermedad obstructiva cardiaca valvular, miocarditis activa, cardiopatía amiloidea, enfermedad tiroidea no tratada, enfermedad pulmonar severa sintomática, enfermedad hepática severa, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular no tratada.

Precauciones y Advertencias:

La Milrinona no debería indicarse, como sustituto de la cirugía, en pacientes con enfermedad aortica obstructiva severa o valvulopatia pulmonar. Al igual que con otros agentes inotrópicos, puede agravar la obstrucción del tracto de salida en la estenosis subaortica hipertrófica. En algunos pacientes, la milrinona aumenta la frecuencia de latidos ectópicos ventriculares, incluida la taquicardia ventricular auto-limitada. Cabe señalar que la posibilidad de que se desarrollen arritmias aumenta en la insuficiencia cardiaca, y puede agravarse con el uso de muchos medicamentos o combinaciones de fármacos. Los pacientes a quienes se administren milrinona deberán ser estrechamente monitoreados. La milrinona produce una leve reducción del tiempo de conducción del

nódulo auriculoventricular, lo que puede aumentar la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación/aleteo ventricular no controlado con terapia digitalica

Reacciones adversas:

Efectos cardiovasculares: En pacientes a quienes se les administro milrinona en estudios clínicos de fase II y III se documentaron arritmias cardiacas en el 12%; actividad ectópica ventricular en 8.5%, taquicardia ventricular no sostenida en 2.8%, taquicardia ventricular sostenida en el 1% y fibrilación ventricular 0.2%. La incidencia de arritmias, tanto ventriculares como supraventriculares no ha estado asociada con las concentraciones plasmáticas de milrinona ni con la dosis.
Efectos sobre el SNC: Se ha informado sobre dolores de cabeza leves a moderados en el 2.9% de los pacientes a quienes se les administro milrinona

Interacciones:

No se ha observado manifestaciones clínicas adversas de interacción entre fármacos en la limitada experiencia con pacientes en quienes se ha empleado milrinona concurrentemente con los siguientes fármacos: digitalicos, lidocaína, quinidina, hidralazina, prazosina, dinitrato de isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y suplementos de potasio.

Dosificación y Grupo Etario:

Según criterio médico. Dosis de carga 50 mcg/kg, administrados lentamente durante 10 minutos. Dosis de mantenimiento: 0,375 -0,75 mcg/kg/min. Ajustando la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y hemodinámica del paciente.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada mL de solución contiene milrinona lactato equivalente a 0,2 mg de milrinona
Forma farmacéutica: Solucion esteril inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con enfermedad obstructiva cardiaca valvular, miocarditis activa, cardiopatía amiloidea, enfermedad tiroidea no tratada, enfermedad pulmonar severa sintomática, enfermedad hepática severa, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular no tratada.

Precauciones y Advertencias:

La Milrinona no debería indicarse, como sustituto de la cirugía, en pacientes con enfermedad aortica obstructiva severa o valvulopatia pulmonar. Al igual que con otros agentes inotrópicos, puede agravar la obstrucción del tracto de salida en la estenosis subaortica hipertrófica. En algunos pacientes, la milrinona aumenta la frecuencia de latidos ectópicos ventriculares, incluida la taquicardia ventricular auto-limitada. Cabe señalar que la posibilidad de que se desarrollen arritmias aumenta en la insuficiencia cardiaca, y puede agravarse con el uso de muchos medicamentos o combinaciones de fármacos. Los pacientes a quienes se administren milrinona deberán ser estrechamente monitoreados. La milrinona produce una leve reducción del tiempo de conducción del nódulo auriculoventricular, lo que puede aumentar la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación/aleteo ventricular no controlado con terapia digitalica

Reacciones adversas:

Efectos cardiovasculares: En pacientes a quienes se les administro milrinona en estudios clínicos de fase II y III se documentaron arritmias cardiacas en el 12%; actividad ectópica ventricular en 8.5%, taquicardia ventricular no sostenida en 2.8%, taquicardia ventricular sostenida en el 1% y fibrilación ventricular 0.2%. La incidencia de arritmias, tanto ventriculares como supraventriculares no ha estado asociada con las concentraciones plasmáticas de milrinona ni con la dosis.
Efectos sobre el SNC: Se ha informado sobre dolores de cabeza leves a moderados en el 2.9% de los pacientes a quienes se les administro milrinona

Interacciones:

No se ha observado manifestaciones clínicas adversas de interacción entre fármacos en la limitada experiencia con pacientes en quienes se ha empleado milrinona concurrentemente con los siguientes fármacos: digitalicos, lidocaína, quinidina, hidralazina, prazosina, dinitrato de isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y suplementos de potasio.

Dosificación y Grupo Etario:

Según criterio médico. Dosis de carga 50 mcg/kg, administrados lentamente durante 10 minutos. Dosis de mantenimiento: 0,375 -0,75 mcg/kg/min. Ajustando la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y hemodinámica del paciente.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 7.4.0.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.2. NUMLO HCT

Expediente : 20093691
Radicado : 2015068801
Fecha : 2015/06/01
Interesado : Closter Pharma S.A.S.
Fabricante : Emcure Pharmaceutical LTD

Composición: Cada tableta contiene S- amlodipino besilato equivalente a S-amlodipino base/ Hidroclorotiazida 2,5/12,5 mg y 5/12,5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihipertensivo, diurético, antianginoso

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las adihidropiridinas

Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución durante el embarazo, pacientes con disfunción hepática o renal, diabetes mellitus y niños menores de 14 años.

Reacciones adversas:

Ocasionalmente puede presentarse Edema pedio, cefalea, taquicardia, angina, rubor, mareo y nauseas las cuales son generalmente dependientes.

Interacciones:

Con otros antihipertesivos puede potencializarse el efecto hipotensor. Al disminuir los niveles de potasio en el plasma, la Hidroclorotiazida puede aumentar la actividad farmacológica y los efectos secundarios de otros fármacos como los digitálicos y algunos antiaritmicos. La Hidroclorotiazida aumenta el riesgo de hipocalemia si se administra con fármacos asociados a la perdida de potasio, comodiureticos, caliureticos, laxantes, corticosteroides y ACTH

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio Medico.

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 concentración 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 contiene S- amlodipino besilato equivalente a S-amlodipino base/ Hidroclorotiazida 2,5/12,5 mg y 5/12,5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihipertensivo, diurético, antianginoso

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las adihidropiridinas

Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución durante el embarazo, pacientes con disfunción hepática o renal, diabetes mellitus y niños menores de 14 años.

Reacciones adversas:

Ocasionalmente puede presentarse Edema pedio, cefalea, taquicardia, angina, rubor, mareo y nauseas las cuales son generalmente dependientes.

Interacciones:

Con otros antihipertesivos puede potencializarse el efecto hipotensor. Al disminuir los niveles de potasio en el plasma, la Hidroclorotiazida puede aumentar la actividad farmacológica y los efectos secundarios de otros fármacos como los digitalicos y algunos antiaritmicos. La Hidroclorotiazida aumenta el riesgo de hipocalemia si se administra con fármacos asociados a la perdida de potasio, comodiureticos, caliureticos, laxantes, corticosteroides y ACTH

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio Medico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.3. LABETALOL CLORHIDRATO

Expediente : 20093689
Radicado : 2015068736
Fecha : 2015/06/01
Interesado : Medyseh LTDA
Fabricante : Expofarma S.A.

Composición: Cada tableta contiene labetalol clorhidrato 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: El labetalol se indica en el tratamiento de la angina de pecho crónica, en el tratamiento de la hipertensión, como coadyuvante en el tratamiento del feocromocitoma

Contraindicaciones: Asma bronquial, falla cardiaca manifiesta, bloqueo del corazón mayor de primer grado, shock cardiogénico, bradicardia severa. Otras condiciones asociadas con hipertensión severa y prolongada. También en pacientes con una historia de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. No debe usarse en pacientes con historia de enfermedades obstructivas de las vías aéreas, incluyendo asma.

Precauciones y Advertencias:

Estudios realizados en ratas y ratones no evidenciaron carcinogenicidad ni mutagenicidad. Lactancia: El labetalol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, aunque el riesgo es pequeño debido a esto, los lactantes deben ser chequeados para observar síntomas de betabloqueo, especialmente bradicardia. Los pacientes geriátricos son menos sensibles a los efectos antihipertensivos de los bloqueadores beta. Sin embargo, la reducción de las capacidades excretoras de estos pacientes puede producir un incremento de la depresión miocárdica y requerir una reducción de la dosis del beta-bloqueador. También pueden ocurrir enfermedades vasculares periféricas por lo que se debe tener cuidado al administrar beta-bloqueadores a pacientes con edad avanzada. Los beta-bloqueadores pueden inducir hipotermia en pacientes con edad avanzada.
El tratamiento con labetalol no debe ser interrumpido bruscamente porque puede ocasionar infarto del miocardio y muerte súbita.

Reacciones adversas:

Riesgo reducido de bradicardia, broncoconstricción, insuficiencia cardíaca, hipoglicemia y vasoconstricción periférica, incremento de la incidencia de hipotensión postural. La dosis debe ser reducida cuando hay alteraciones en la función hepática.

Interacciones:

Halotano u otros anestésicos: puede potenciar efectos hipotensores. Agentes antiarrítmicos de Clase I o con antagonistas del calcio del tipo verapamilo. Antidepresivos tricíclicos. Cimetidina. La presencia de metabolitos del Labetalol en orina puede producir niveles elevados falsos en orina de catecolaminas, metanefrina, normetanefrina y ácido vanilmandélico (VMA).

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis usual para adultos: Dosis inicial: 1-3 mg/kg/día dividido en 2-4 dosis (Dosis máxima: 100 mg/12 h). Aumentar c/2 días hasta 6 mg/kg/ 6-12 h dosis diaria máxima 10-12 mg/kg/día, hasta 1200 mg/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 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 estudios farmacocinéticos comparativos con un producto de referencia que haya demostrado su seguridad y eficacia con estudios clínicos.

3.1.6.4. EPIDUO FORTE

Expediente : 20094014
Radicado : 2015073214
Fecha : 2015/06/11
Interesado : Galderma de Colombia S.A.
Fabricante : G. Production Inc

Composición: Adapaleno 0.3%, Peróxido de Benzoilo 2.5%

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Epiduo Forte se encuentra indicado para el tratamiento cutáneo del acne vulgaris moderado a grave, cuando se presentan comedones, pápulas y pústulas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

• No aplique Epiduo Forte gel sobre la piel dañada o eccematosa. Se debe esperar la recuperación de la piel antes de empezar el uso de Epiduo Forte gel.
• Evite el contacto con los ojos, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada.
• Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar y a las lámparas ultravioleta.
• Evite aplicar el producto sobre el cabello y sobre fibras textiles teñidas debido al riesgo de decoloración. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto.
• Si se produce una reacción de alergia, o irritación grave de la piel, interrumpir el uso y consultar su médico.

Epiduo Forte no deberá utilizarse durante el embarazo.
Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento con Epiduo Forte, el tratamiento debería interrumpirse y usted deberá informar esto a su médico.
Epiduo Forte puede utilizarse durante la lactancia, pero no se debe aplicar en el pecho para evitar el riesgo de contacto con el bebé. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Epiduo Forte gel puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Epiduo Forte puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:

Efectos adversos frecuentes (experimentados por menos de 1 persona de cada 10)
• Irritación de la piel; eczema; sensación de ardor en piel y dermatitis atópica. .

Efectos adversos poco frecuentes (experimentados por menos de 1 persona de cada 100)
• Prurito y erupción; eritema del párpado; parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Interacciones:

No aplique otros productos que contengan peróxido de benzoílo y/o retinoides al mismo tiempo que Epiduo Forte gel. Evite usar en forma concomitante productos cosméticos irritantes, tales como jabones o cosméticos que resecan la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

Epiduo Forte está reservado para uso en adultos y adolescentes desde los 12 años y más.

Modo y frecuencia de administración
Aplique una capa fina del gel de manera homogénea a la zona afectada por el acné, una vez al día antes de acostarse en la noche, evitando la zona de los ojos, los párpados, los labios, la boca y la membrana mucosa del interior de la nariz, después de haber lavado y secado la piel. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto.
La duración del tratamiento debe ser determinada por el Médico sobre la base de la condición clínica. Los primeros signos de mejoría clínica por lo general aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

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 la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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

Composición: Adapaleno 0.3%, Peróxido de Benzoilo 2.5%

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Epiduo Forte se encuentra indicado para el tratamiento cutáneo del acné vulgaris moderado a grave, cuando se presentan comedones, pápulas y pústulas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

• No aplique Epiduo Forte gel sobre la piel dañada o eccematosa. Se debe esperar la recuperación de la piel antes de empezar el uso de Epiduo Forte gel.
• Evite el contacto con los ojos, la boca, fosas nasales o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua templada.
• Se debe evitar la exposición excesiva a la luz solar y a las lámparas ultravioleta.
• Evite aplicar el producto sobre el cabello y sobre fibras textiles teñidas debido al riesgo de decoloración. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto.
• Si se produce una reacción de alergia, o irritación grave de la piel, interrumpir el uso y consultar su médico.

Epiduo Forte no deberá utilizarse durante el embarazo.
Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento con Epiduo Forte, el tratamiento debería interrumpirse y usted deberá informar esto a su médico.
Epiduo Forte puede utilizarse durante la lactancia, pero no se debe aplicar en el pecho para evitar el riesgo de contacto con el bebé. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Epiduo Forte gel puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Epiduo Forte puede causar las siguientes reacciones adversas en el sitio de aplicación:

Efectos adversos frecuentes (experimentados por menos de 1 persona de cada 10)
• Irritación de la piel; eczema; sensación de ardor en piel y dermatitis atópica. .

Efectos adversos poco frecuentes (experimentados por menos de 1 persona de cada 100)
• Prurito y erupción; eritema del párpado; parestesia (hormigueo en el sitio de aplicación)
Interacciones:

No aplique otros productos que contengan peróxido de benzoílo y/o retinoides al mismo tiempo que Epiduo Forte gel. Evite usar en forma concomitante productos cosméticos irritantes, tales como jabones o cosméticos que resecan la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

Epiduo Forte está reservado para uso en adultos y adolescentes desde los 12 años y más.

Modo y frecuencia de administración
Aplique una capa fina del gel de manera homogénea a la zona afectada por el acné, una vez al día antes de acostarse en la noche, evitando la zona de los ojos, los párpados, los labios, la boca y la membrana mucosa del interior de la nariz, después de haber lavado y secado la piel. Lávese las manos cuidadosamente después de aplicar el producto.

La duración del tratamiento debe ser determinada por el Médico sobre la base de la condición clínica. Los primeros signos de mejoría clínica por lo general aparecen después de 1 a 4 semanas de tratamiento.

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica 13.1.14.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.5. VELBIENNE® 10

Expediente : 20087790

Radicado : 2014171281/2015077802
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Leon FarmA S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: estradiol valerato 1,0 mg, dienogest 2,0 mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas desde hace más de un año y que aún tienen útero.

Contraindicaciones:

• Si padece o ha padecido cáncer de mama o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si padece un cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer de la pared interna del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si presenta hemorragias vaginales anormales.
- Si padece un engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia de endometrio) no tratado.
- Si padece o ha padecido un coágulo de sangre en una vena (trombosis), como en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si padece un trastorno de la coagulación de la sangre (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o angina de pecho.
- Si padece o ha padecido una enfermedad del hígado y sus pruebas de función hepática no han regresado a la normalidad.
- Si padece un problema raro en la sangre llamado “porfiria” que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Si es alérgica (hipersensible) a los estrógenos, progestágenos o a cualquiera de los componentes de
Velbienne®10 (listados en la sección 6 Información adicional).
• Presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
• Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
• Diabetes mellitus con afectación vascular.

• La presencia de uno o varios factor(es) de riesgo serio(s) o múltiple(s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación.
• Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
• Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
• Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas).
• Hemorragia vaginal de causa desconocida.
• Embarazo conocido o sospechado.

Precauciones y Advertencias:

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficioriesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres mayores.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en ensayos clínicos con al menos seis ciclos de
exposición a Velbienne®10 en 1834 mujeres fueron: hemorragia por disrupción (24 %) y sensibilidad mamaria o dolor mamario (13 %).

Interacciones: Interacción con fármacos:
El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.
Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Dosificación y Grupo Etario:

- Posología

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

- Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo lo antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

Vía de Administración: Vía 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. 2015004599, generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.6.8., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 01 de Marzo de 2014
- Información para prescribir versión 01 de Marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado solicita solo tener en cuenta la indiación como Terapia hormonal sustitutiva (THS), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: estradiol valerato 1,0 mg, dienogest 2,0 mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas desde hace más de un año y que aún tienen útero.

Contraindicaciones:

• Si padece o ha padecido cáncer de mama o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si padece un cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer de la pared interna del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si presenta hemorragias vaginales anormales.
- Si padece un engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia de endometrio) no tratado.
- Si padece o ha padecido un coágulo de sangre en una vena (trombosis), como en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si padece un trastorno de la coagulación de la sangre (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o angina de pecho.
- Si padece o ha padecido una enfermedad del hígado y sus pruebas de función hepática no han regresado a la normalidad.
- Si padece un problema raro en la sangre llamado "porfiria" que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Si es alérgica (hipersensible) a los estrógenos, progestágenos o a cualquiera de los componentes de
Velbienne®10 (listados en la sección 6 Información adicional).
• Presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
• Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
• Diabetes mellitus con afectación vascular.
• La presencia de uno o varios factores (es) de riesgo serio (s) o múltiple (s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación.
• Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
• Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
• Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas).
• Hemorragia vaginal de causa desconocida.
• Embarazo conocido o sospechado.

Precauciones y Advertencias:

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficio riesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres mayores.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en ensayos clínicos con al menos seis ciclos de exposición a Velbienne®10 en 1834 mujeres fueron: hemorragia por disrupción (24 %) y sensibilidad mamaria o dolor mamario (13 %).

Interacciones: Interacción con fármacos:
El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y anti infecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.
Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Posología**

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

- **Forma de administración**

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo lo antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.11.0.N30

La sala recomienda aprobar inserto Inserto versión 01 de Marzo de 2014 y la Información para prescribir versión 01 de Marzo de 2014

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.6. VELBIENNE®20

Expediente : 20087797
Radicado : 2014171310/2015077800
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Exeltis S. A.S.
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: estradiol valerato 2,0 mg y dienogest 2,0 mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas desde hace más de un año y que aún tienen útero.

Contraindicaciones:

• Si padece o ha padecido cáncer de mama o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si padece un cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer de la pared interna del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si presenta hemorragias vaginales anormales.
- Si padece un engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia de endometrio) no tratado.
- Si padece o ha padecido un coágulo de sangre en una vena (trombosis), como en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si padece un trastorno de la coagulación de la sangre (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o angina de pecho.
- Si padece o ha padecido una enfermedad del hígado y sus pruebas de función hepática no han regresado a la normalidad.
- Si padece un problema raro en la sangre llamado “porfiria” que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Si es alérgica (hipersensible) a los estrógenos, progestágenos o a cualquiera de los componentes de
Velbienne®20 (listados en la sección 6 Información adicional).
• Presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
• Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
• Diabetes mellitus con afectación vascular.
• La presencia de uno o varios factor(es) de riesgo serio(s) o múltiple(s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación.
• Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
• Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
• Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas).
• Hemorragia vaginal de causa desconocida.
• Embarazo conocido o sospechado.

Precauciones y Advertencias:

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficioriesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres mayores.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en ensayos clínicos con al menos seis ciclos de exposición a Velbienne®20 en 1834 mujeres fueron: hemorragia por disrupción (24 %) y sensibilidad mamaria o dolor mamario (13 %).

Interacciones:

Interacción con fármacos:
El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.
Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Dosificación y Grupo Etario:

- Posología

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

- Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo lo antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

Vía de Administración: Vía 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. 2015004600, generado por concepto emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.6.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto versión 01 de Marzo de 2014
- Información para prescribir versión 01 de Marzo de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado solicita solo tener en cuenta la indiación como Terapia hormonal sustitutiva (THS), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: estradiol valerato 2,0 mg y dienogest 2,0 mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Terapia hormonal sustitutiva (THS) para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas desde hace más de un año y que aún tienen útero.

Contraindicaciones:

• Si padece o ha padecido cáncer de mama o si sospecha que pueda tenerlo.

- Si padece un cáncer sensible a los estrógenos, como cáncer de la pared interna del útero (endometrio), o si sospecha que pueda tenerlo.
- Si presenta hemorragias vaginales anormales.
- Si padece un engrosamiento excesivo de la pared interna del útero (hiperplasia de endometrio) no tratado.
- Si padece o ha padecido un coágulo de sangre en una vena (trombosis), como en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolismo pulmonar).
- Si padece un trastorno de la coagulación de la sangre (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Si padece o ha padecido recientemente una enfermedad causada por coágulos de sangre en las arterias, como un ataque al corazón, accidente cerebrovascular o angina de pecho.
- Si padece o ha padecido una enfermedad del hígado y sus pruebas de función hepática no han regresado a la normalidad.
- Si padece un problema raro en la sangre llamado "porfiria" que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Si es alérgica (hipersensible) a los estrógenos, progestágenos o a cualquiera de los componentes de
Velbienne®20 (listados en la sección 6 Información adicional).
• Presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho).
• Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
• Diabetes mellitus con afectación vascular.
• La presencia de uno o varios factor(es) de riesgo serio(s) o múltiple(s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación.
• Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
• Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
• Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas).
• Hemorragia vaginal de causa desconocida.
• Embarazo conocido o sospechado.

Precauciones y Advertencias:

Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos, debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración

cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos.

La evidencia sobre los riesgos asociados a la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, la relación beneficioriesgo para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres mayores.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente descritas en ensayos clínicos con al menos seis ciclos de exposición a Velbienne®20 en 1834 mujeres fueron: hemorragia por disrupción (24 %) y sensibilidad mamaria o dolor mamario (13 %).

Interacciones:

Interacción con fármacos:
El uso simultáneo de sustancias inductoras de las enzimas metabolizadoras de fármacos, en concreto las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz), puede aumentar el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.
Ritonavir y nelfinavir, a pesar de su conocida capacidad para actuar como inhibidores potentes, presentan propiedades inductoras cuando se utilizan concomitantemente con hormonas esteroideas. Los preparados vegetales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y el de dienogest.

Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y dienogest puede llevar a una reducción del efecto y producir cambios en el perfil de sangrado uterino.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Posología**

Se toma un comprimido una vez al día. Cada envase blíster contiene comprimidos para 28 días de tratamiento.

- **Forma de administración**

Los comprimidos deben tragarse enteros, con algo de líquido. El tratamiento es continuo, lo que significa que el siguiente envase se inicia inmediatamente, sin

descansos. Los comprimidos se deben tomar preferiblemente a la misma hora cada día. En caso de olvido de la toma de un comprimido, debe tomárselo lo antes posible. Si han transcurrido más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. En caso de olvido de varios comprimidos, se puede producir una hemorragia.

Vía de Administración: Vía Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.11.0.N30

La sala recomienda aprobar inserto Inserto versión 01 de Marzo de 2014 y la Información para prescribir versión 01 de Marzo de 2014

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.7. ADDAVEN® SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20094398
Radicado : 2015077811
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.
Fabricante : Fresenius Kabi Norge AS

Composición: Cada 1 mL de solución concentrada para infusión contiene: cloruro férrico hexahidrato 540.0 mcg, cloruro de zinc 1050 mcg, cloruro de manganeso tetrahidrato 19.79 mcg, cloruro de cobre dihidrato 102.3 mcg, selenito de sodio anhidro 17.29 mcg, molibdato de sodio dihidrato 4.850 mcg, yoduro de potasio 16.60 mcg, cloruro crómico hexahidrato 5.300 mcg, fluoruro de sodio 210.0 mcg.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Suplemento de elementos traza a las soluciones intravenosas suministrado en la nutrición parenteral total.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación. Condiciones con obstrucción biliar total. Enfermedad de Wilson, hemocromatosis. Niños con un peso corporal menor a 15 kg.
No debe administrarse mediante inyección directa en una vena periférica, sin dilución previa, debido al riesgo potencial de provocar flebitis.

Precauciones y Advertencias:

Preparados de hierro o yodo parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad en raras ocasiones, incluyendo reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales.
Los pacientes deben ser observados clínicamente en busca de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. En caso de reacciones de hipersensibilidad, la perfusión debe interrumpirse de inmediato e instaurar las medidas apropiadas.
Si el hierro se toma por vía oral en paralelo con la infusión de Addaven, la ingesta total de hierro debe ser determinada para asegurar que no hay acumulación de hierro.
Addaven debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. La disfunción hepática, incluyendo afectada excreción biliar, pueden interferir con la excreción de elementos traza de Addaven, dando lugar a un riesgo de acumulación.
Addaven debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que la excreción de algunos oligoelementos en la orina puede ser disminuida significativamente.
Si se continúa el tratamiento durante más de 4 semanas, comprobar los niveles de elementos traza en el plasma, especialmente manganeso, es requerido.
Si un paciente individual tiene un requerimiento aumentado y marcado por alguno de los elementos traza, el régimen se puede ajustar con el uso de suplementos separados.

Reacciones adversas:

No se han reportado efectos indeseables relacionados con los oligoelementos presentes en Addaven, tras la administración intravenosa de acuerdo a las recomendaciones.

Reporte de reacciones adversas sospechadas:
El reporte de reacciones adversas sospechadas después del registro del medicamento es importante. Esto permite un monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

No se han observado interacciones con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:
Adultos: La dosis diaria recomendada de Addaven en pacientes adultos con requerimientos basales o moderadamente incrementados es 10 mL (una ampolla).

En pacientes con falla renal o hepática, o colestasis leve la dosis debe ser ajustada.

Niños ≥15 kg: 0.1 mL de Addaven es administrado por kg de peso corporal y día.

Método de Administración:
Addaven no debe ser administrado sin diluir. Addaven debería ser administrado como infusión intravenosa, diluida en una solución/emulsión de nutrición parenteral.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica
-Inserto versión 22-Feb-15
-Información para prescribir versión 22-Feb-15

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

Composición: Cada 1 mL de solución concentrada para infusión contiene: cloruro férrico hexahidrato 540.0 mcg, cloruro de zinc 1050 mcg, cloruro de manganeso tetrahidrato 19.79 mcg, cloruro de cobre dihidrato 102.3 mcg, selenito de sodio anhidro 17.29 mcg, molibdato de sodio dihidrato 4.850 mcg, yoduro de potasio 16.60 mcg, cloruro crómico hexahidrato 5.300 mcg, fluoruro de sodio 210.0 mcg.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Suplemento de elementos traza a las soluciones intravenosas suministrado en la nutrición parenteral total.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación. Condiciones con obstrucción biliar total. Enfermedad de Wilson, hemocromatosis. Niños con un peso corporal menor a 15 kg.
No debe administrarse mediante inyección directa en una vena periférica, sin dilución previa, debido al riesgo potencial de provocar flebitis.

Precauciones y Advertencias:

Preparados de hierro o yodo parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad en raras ocasiones, incluyendo reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales.
Los pacientes deben ser observados clínicamente en busca de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. En caso de reacciones de hipersensibilidad, la perfusión debe interrumpirse de inmediato e instaurar las medidas apropiadas.
Si el hierro se toma por vía oral en paralelo con la infusión de Addaven, la ingesta total de hierro debe ser determinada para asegurar que no hay acumulación de hierro.
Addaven debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. La disfunción hepática, incluyendo afectada excreción biliar, pueden interferir con la excreción de elementos traza de Addaven, dando lugar a un riesgo de acumulación.
Addaven debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que la excreción de algunos oligoelementos en la orina puede ser disminuida significativamente.
Si se continúa el tratamiento durante más de 4 semanas, comprobar los niveles de elementos traza en el plasma, especialmente manganeso, es requerido.
Si un paciente individual tiene un requerimiento aumentado y marcado por alguno de los elementos traza, el régimen se puede ajustar con el uso de suplementos separados.

Reacciones adversas:

No se han reportado efectos indeseables relacionados con los oligoelementos presentes en Addaven, tras la administración intravenosa de acuerdo a las recomendaciones.

Reporte de reacciones adversas sospechadas:
El reporte de reacciones adversas sospechadas después del registro del medicamento es importante. Esto permite un monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

No se han observado interacciones con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:
Adultos: La dosis diaria recomendada de Addaven en pacientes adultos con requerimientos basales o moderadamente incrementados es 10 mL (una ampolla).

En pacientes con falla renal o hepática, o colestasis leve la dosis debe ser ajustada.

Niños ≥15 kg: 0.1 mL de Addaven es administrado por kg de peso corporal y día.

Método de Administración:
Addaven no debe ser administrado sin diluir. Addaven debería ser administrado como infusión intravenosa, diluida en una solución/emulsión de nutrición parenteral.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 21.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 22-Feb-15 y la Información para prescribir versión 22-Feb-15, para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.8. NUMLO LT

Expediente : 20093690
Radicado : 2015068784
Fecha : 2015/06/01
Interesado : Closter Pharma S.A.S.
Fabricante : Emcure Pharmaceutical LTD

Composición: Cada tableta contiene S- amlodipino besilato equivalente a S-amlodipino base/ losartan potásico 2,5/50 mg y 5/50 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Amlodipino, al Losartan o a cualquiera de sus componentes.

Precaucionesy Advertencias:

Adminístrese con precaución durante el embarazo, lactancia, pacientes con hiperpotasemia. En pacientes que necesitan cirugía con anestesia general y pacientes portadores de estenosis de la arteria renal.

Reacciones adversas:

Ocasionalmente puede presentarse Edema pedio, cefalea, mareos, diarrea, palpitaciones, fatiga, nauseas las cuales son generalmente dosis dependientes.

Interacciones: Con otros antihipertensivos puede potencializarse el efecto hipotensor. La indometacina y los agentes parasimpaticomimeticos pueden reducir la eficacia e la actividad antihipertensora. Anestésicos hidrocarbonados para inhalacion y agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden provocar hipotensión aditiva. La administración concomitante con Litio puede provocar neurotoxicidad.

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio Medico.

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 contiene S- amlodipino besilato equivalente a S-amlodipino base/ losartan potásico 2,5/50 mg y 5/50 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Losartán/Amlodipino puede ser utilizado en pacientes cuya presión sanguínea no es controlada adecuadamente con cualquiera de las monoterapias

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. No debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Embarazo y lactancia. La combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Precauciones y Advertencias:

Hipotensión, deterioro de la función hepática. Losartán: Hipersensibilidad, angioedema, desequilibrio electrolítico y/o de líquidos, deterioro de la función renal. Amlodipino: Angina o infarto del miocardio aumentado. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (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. No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Enfermedad coronaria severa: Se ha observado un incremento de la frecuencia, duración y/o severidad de los episodios anginosos o el desarrollo de infarto agudo de miocardio, al iniciar el tratamiento con antagonistas de los canales del

calcio o al aumentar la dosis de los mismos. Las causas de este raro efecto no han sido dilucidadas.

Hipotensión - Pacientes con depleción de volumen: Luego del inicio del tratamiento con Losartán, puede producirse hipotensión sintomática en pacientes que sufren depleción del volumen intravascular (por ejemplo aquellos tratados con diuréticos). Estos problemas deberán ser solucionados con anterioridad a la administración de Losartán o bien deberá utilizarse una dosis inicial menor.

Alteraciones electrolíticas: Las alteraciones electrolíticas son comunes en pacientes con deterioro de la función renal con o sin diabetes. En un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue superior en el grupo tratado con Losartán que en el grupo placebo; Sin embargo, en algunos pocos pacientes se descontinuó el tratamiento debido a hipercalemia.

Reacciones adversas:

Losartán (Eventos adversos > 1%):

Músculo esquelético:

- **Calambre muscular – Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) = 0 %**
- **Dolor de espalda: Losartán (n = 1075) = 2%, Placebo (n = 334) = 1%.**
- **Dolor de piernas: Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) =0 %**

Sistema Nervioso / Psiquiátrico:

- **Mareo: Losartán (n = 1075) = 3%; Placebo (n = 334) = 2%**

Sistema Respiratorio:

- **Congestión nasal: Losartán (n = 1075) = 2%; Placebo (n = 334) =1%.**
- **Infecciones de tracto respiratorio superior: Losartán (n = 1075) = 8%; Placebo (n = 334) =7%.**
- **Rinosinusitis: Losartán (n = 1075) = 1%; Placebo (n = 334) =0%.**

Amlodipino (Eventos adversos > 1%):

- **Fatiga: Amlodipino (n = 1730) =4,5%; Placebo (n=1250) =2,8%**
- **Náuseas: Amlodipino (n = 1730) =2,9%; Placebo (n=1250) =1,9%**
- **Dolor abdominal: Amlodipino (n = 1730) =1,6%; Placebo (n=1250) =0,3%**
- **Somnolencia: Amlodipino (n = 1730) =1,4%; Placebo (n=1250) =0,6%**

Hallazgos en Exámenes de Laboratorio:

Creatinina, nitrógeno ureico en sangre: Se han reportado incrementos mínimos en el nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina sérica en menos del 0,1% de pacientes con hipertensión esencial tratados sólo con Losartán.

Exámenes de la Función Hepática: Se han reportado aumentos ocasionales de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica en pacientes con hipertensión esencial tratados solamente con Losartán.

Interacciones:

Cimetidina: La administración concomitante de Losartán y cimetidina incrementa la concentración del Losartán en un 15%, pero no afecta la biodisponibilidad de su metabolito. Esta interacción no tiene ninguna relevancia clínica.

Fenobarbital y el Ritonavir: El fenobarbital y el Ritonavir reducen la concentración del Losartán y su metabolito en un 20%, pero se desconoce la significancia clínica de esta interacción. También pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4 como el Amlodipino, reduciendo su biodisponibilidad.

Diuréticos ahorradores de potasio o Suplementos de potasio: El uso concomitante del Losartán con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio pueden ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos de potasio.

Otros antihipertensivos: El Losartán puede incrementar los efectos antihipertensivos de otros fármacos o diuréticos administrados simultáneamente. Este efecto puede ser aprovechado clínicamente, siendo necesario el reajuste de la dosis.

Fluconazol: Es un potente inhibidor del sistema enzimático hepático CYP2C9 y puede inhibir la conversión del Losartán a su metabolito activo, aunque no hay datos clínicos acerca de esta interacción.

Litio: Se ha sugerido que el Losartán puede aumentar los niveles plasmáticos de litio.

Rifampicina: Es un potente inductor enzimático y puede aumentar el metabolismo del Losartán y su metabolito activo, reduciendo la biodisponibilidad y semivida de ambos compuestos. Se recomienda que los pacientes bajo tratamiento con Losartán y Rifampicina sean monitorizados frecuentemente para verificar una pérdida de la eficacia antihipertensiva. También pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad.

Majuelo (*Crataegus laevigata):* Puede reducir la resistencia vascular periférica y si se combina con otros fármacos antihipertensivos, puede ocasionar reducciones adicionales en la presión arterial. Los pacientes tratados con Losartán que consuman esta planta medicinal deberán monitorizar con frecuencia su presión arterial.

Terapia fotodinámica con porfimer: Estudios preclínicos han puesto de manifiesto que los antagonistas del calcio pueden reducir la eficacia de la terapia fotodinámica con porfimer.

Ciclosporina, Teofilina y Ergotamina: Los antagonistas del calcio pueden inhibir el metabolismo dependiente del citocromo P450 de la ciclosporina, de la teofilina y de la ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican que el amlodipino no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios *in vitro* e *in vivo* sobre la posible interacción de la teofilina y la ergotamina con amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre amlodipino concomitantemente con alguno de ellos.

Rifabutina, Carbamazepina, Primidona y Fenitoína: Pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad. Puede ser necesario aumentar las dosis de Amlodipino en los pacientes tratados con estos fármacos.

Pomelo (o zumo de pomelo): La ingestión de pomelo ha mostrado aumentar la absorción de la felodipina (un fármaco parecido a la Amlodipino), ya que es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4 presente en el enterocito y aumentar los efectos secundarios en los pacientes hipertensos. En voluntarios normales, la administración de zumo de pomelo aumentó las concentraciones plasmáticas máximas del amlodipino, pero no se observaron efectos sobre la presión arterial.

Hasta que no se disponga de más información, se recomienda no consumir el zumo de pomelo al mismo tiempo con un antagonista del calcio de la familia de las dihidropiridinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Losartán/Amlodipino debe formularse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con Losartán ó Amlodipino.

La dosis inicial habitual es de una tableta cubierta al día. Si el control de la presión arterial es inadecuada después de una o dos semanas, la dosis puede aumentarse a dos comprimidos al día. La dosis debe ser individualizada.

Hipertensión arterial: La dosis habitualmente efectiva de Amlodipino para el tratamiento de la hipertensión oscila entre 2,5 a 10 mg por día, mientras que la de Losartán es de 25 a 100 mg/día.

En pacientes adultos mayores que presentan depleción del volumen intravascular, o padecen insuficiencia cardíaca o deterioro de la función hepática, la dosis inicial recomendada de Amlodipino es de 2,5 mg/día y la de Losartán es de 25 mg/día.

La combinación de un bloqueador del canal de calcio y un antagonista del receptor de angiotensina II es una excelente opción para el tratamiento de una amplia gama de pacientes hipertensos, que no responde a la monoterapia con antagonistas del calcio o antagonistas del receptor de la angiotensina II. También puede ser sustituido por las dosis correspondientes de los componentes individuales (Losartán y Amlodipino).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

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 Biologicos

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: Hipercalcámia, 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.2. DECAMIL® B12

Expediente : 49703
Radicado : 2013147726
Fecha : 30/07/2014
Interesado : Grupo de Registro Sanitarios de medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada 1 mL contiene 1 mg de hidroxocobalamina acetato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anemia perniciosa con o sin complicaciones neurológicas.

Contraindicaciones: Solo debe administrarse cuando se tenga un diagnostico seguro, debido a la posibilidad de enmascarar los síntomas de degeneración aguda de la médula espinal. "contiene en su fórmula: alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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 del producto de la referencia en normas farmacológicas, por cuanto se trata de una renovación de registro, y este no se encuentra en actas de la comisión revisora. Así mismo se solicita se pronuncien sobre: La norma farmacológica, indicaciones, contraindicaciones, advertencias, posología (si aplica) grupo etario, condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 21.1.0.0.N10 y las indicaciones, contraindicaciones, precacuciones y adevrtencias, y posología para el producto de la referencia son:

Indicaciones: Anemia perniciosa con o sin complicaciones neurológicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, contiene en su fórmula: Alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Precauciones y advertencias:

Embarazo: se ha demostrado toxicidad reproductiva en animales. Solo debe utilizarse después del primer trimestre si existe beneficio sobre el riesgo. Está contraindicado en la lactancia.

Se debe realizar seguimiento de determinaciones hematológicas completas,
Se debe diagnosticar el déficit concomitante de folato, y seguimiento periódico de química sanguínea.

Se ha descrito sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e hidroxocobalamina con aparición de anticuerpos al complejo hidroxocobalamina - transcobalamina.
La respuesta terapéutica de Vitamina B12 disminuye en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico, y con la administración de medicamentos supresores de la medula ósea (ej. Cloranfenicol)

La administración de Vitamina B12 puede enmascarar una policitemia vera por la supresión de síntomas.
Existe riesgo de hipokalemia fatal por la conversión de anemia megaloblástica a eritropoyesis normal con el consecuente aumento de requerimientos de potasio en los eritrocitos, por lo que deben controlarse las concentraciones séricas de potasio.
Se recomienda realizar una prueba intradérmica previa en pacientes con sospecha de sensibilidad a la vitamina B12.

En pacientes predispuestos puede precipitar una crisis gotosa
Se puede presentar durante la administración IV hipotensión transitoria.
La administración de grandes cantidades de hidroxocobalamina por vía intravenosa en una solución de nutrición parenteral daría como resultado una perdida casi total por orina.

Este medicamento contiene alcohol bencílico, por lo que no debe administrarse en niños prematuros ni recién nacidos.
Puede provocar reacciones toxicas y anafilactoides en niños menores de 2 años.
Interferencias: la mayoría de los antibióticos, metrotexate, pirimetamina pueden invalidar las pruebas diagnósticas microbiológicas sanguíneas de vitamina B12.
La hidroxocobalamina interfiere con algunas determinaciones de laboratorio, por lo que pueden alterarse los resultados.

Interacciones: Los anticonceptivos reducen las concentraciones séricas de la vitamina B12. La absorción de vitamina B12 a nivel gastrointestinal puede verse disminuida por: antibióticos, aminoglucósidos, antiulcerosos antihistamínicos

H2, anticonvulsivantes, preparaciones de potasio de liberación sostenida, radiaciones de cobalto en intestino delgado, suplementos de ácido ascórbico y la ingesta excesiva de alcohol.
Puede producir mareo e algunos pacientes por lo que se debe abstener de conducir o utilizar maquinaria.

Posología:

Adultos:
Déficit de vitamina B12 en anemia perniciosa no complicada o mala absorción de vitamina B12,
Dosis inicial 100 mcg de hidroxocobalamina al día, durante 5-10 días.
Dosis de 100 a 200 microgramos (0.02- 0.04 de solución) al mes, hasta la remisión.
Tras la remisión se recomienda una dosis de mantenimiento de 100 mcg al mes.

Anemia perniciosa complicada o mala absorción de vitamina b12 con complicación es neurológicas:
250 y 1000 microgramos (0.05- 0.2 ml) vía intramuscular en días alternos, durante 1 o 2 semanas seguido por 250 a 1000 microgramos a la semana, hasta la remisión , dosis de mantenimiento de 1000 microgramos cada 2 a 3 meses.

Los pacientes con anemia perniciosa o deficiencia de vitamina B12 secundaria a otro defecto irreversible en la absorción requieren tratamiento de por vida.

Profilaxis de anemia en pacientes con gastrectomía: 1000 mcg cada 2 o 3 meses, por vía intramuscular o por vía subcutánea profunda.
Deficiencia de vitamina B12 de origen dietético, como en caso de vegetarianos estrictos, se puede administrar una dosis de 100 mcg al mes por vía intramuscular, basado en monitorización hematológica.

Vías de Administración: Vía intramuscular

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 COUMADIN TABLETAS 2.5 mg
COUMADIN TABLETAS 5 mg

Expediente : 45384 - 41629
Radicado : 2014130468 - 2014130469

Fecha : 2015/06/01
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma

Composición: Cada tableta contiene Warfarina sódica 2.5 mg - Cada tableta contiene Warfarina sódica 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Presentaciones: Caja por 30 tabletas en blíster por 10 tabletas

Indicaciones: Anticoagulante

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Desordenes hemorrágicos, úlcera péptica, heridas severas incluyendo las producidas por cirugías, endocarditis bacterial, insuficiencia hepática o renal severas o hipertensión, embarazo, lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina k, en pacientes con hipertiroidismo y cuando se administran otros medicamentos que afectan la coagulación

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 27 de 2014 en el numeral 3.1.9.3 en lo que se refiere a ajustar la información para prescribir a la indicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación para el producto de la referencia:

Lo solicitado inicialmente era:

- Modificación de dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Aprobación del inserto e IPP

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación "R*educción del riesgo de muerte, recurrencia del infarto de miocardio (IM) y eventos tromboembólicos, tales como accidente cerebrovascular o embolia sistémica tras un infarto de miocardio.*" por cuanto considera que no hay suficiente evidencia para demostrar la verdadera utilidad del producto en esta indicación.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir por cuanto no se ajustó a lo solicitado.

3.1.9.2. HUMIRA

Expediente : 19939766
Radicado : 2015071550
Fecha : 2015/06/05
Interesado : AbbVie SAS
Fabricante : Vetter Pharma-Fertingung GmbH.

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene 40 mg de adalimumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Adultos:
Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (arme). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloatritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloatritis axial activa, no radiográfica, quienes tienes respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha

demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticoesteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores.

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. (Del registro)

Contraindicaciones: No deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad al adalimumab o a alguno de los excipientes de la formulación. Con el empleo de antagonistas del FNT se ha informado de infecciones serias de sepsis, incluyendo casos fatales. El tratamiento no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones crónicas o localizadas, hasta que las mismas estén controladas. La administración deberá suspenderse si los pacientes presentan un nuevo proceso infeccioso hasta que el mismo esté controlado. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar el embarazo durante el tratamiento. Durante la lactancia, se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia de la medicación para la madre.

Advertencias y precauciones:

Riesgo de infección por legionella y listeria· adicionales información para pacientes.

- Los bloqueadores TNFA puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado

por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.-los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNFA.

-Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFA.

· Adicionales de información para profesionales de la salud
-Los pacientes tratados con bloqueadores de TNFA están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

- El riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.

-Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

-Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

- Antes de iniciar los bloqueadores de TNFA y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

-Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFA.
- La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF. (del 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:

- Nueva Dosificación
- Nuevo Grupo etareo
- Nueva Indicación

- Aprobación información para prescribir e inserto Versión CCDS 03320814; Agosto 2014 (Entesitis – Ps Ped.)

Nueva Dosificación:

Como se solicita:

Adicional al régimen de dosificación para las indicaciones ya aprobadas, se incluye información de dosificación para Artritis relacionada con Entesitis y Psoriasis en placa en Pediatría:

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis relacionada con Entesitis:

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m^2 de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con Entesitis, de menos de 6 años de edad.

Psoriasis en Placa en pediatría:

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevo Grupo Etario:

Se solicita ampliación de grupo etario de la indicación Psoriasis en placa (a partir de los 4 años de edad):

Adultos:

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Pediatría:

Psoriasis en Placa en pediatría
Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una

respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Nuevas Indicaciones:

Como se solicita:

Se solicita Ampliación de indicaciones subtipos de Artritis Idiopática Juvenil, con la inclusión de Artritis Relacionada a Entesitis, así:

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con Entesitis

Humira está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con Entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

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:

- Nueva dosificación
- Nuevo Grupo etareo
- Nueva indicación
- Información para prescribir e inserto Versión CCDS 03320814; Agosto 2014 (Entesitis – Ps Ped.)

Nueva Dosificación:

Como se solicita:

Adicional al régimen de dosificación para las indicaciones ya aprobadas, se incluye información de dosificación para Artritis relacionada con Entesitis y Psoriasis en placa en Pediatría:

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis relacionada con Entesitis:

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m^2 de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

*** La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)**

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con Entesitis, de menos de 6 años de edad.

Psoriasis en Placa en pediatría:

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevo Grupo Etario:

Se solicita ampliación de grupo etario de la indicación Psoriasis en placa (a partir de los 4 años de edad):

Adultos:

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Pediatría:

Psoriasis en Placa en pediatría
Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Nuevas Indicaciones:

Como se solicita:
Se solicita Ampliación de indicaciones subtipos de Artritis Idiopática Juvenil, con la inclusión de Artritis Relacionada a Entesitis, así:

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con Entesitis

Humira está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con Entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

3.1.9.3 TYKERB TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 2015076363
Fecha : 2015/06/17
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Wellcome Operations

Composición: cada tableta contiene Ditosilato de Lapatinib equivalente a lapatinib 250 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Presentaciones: Caja por 70 tabletas y frasco por 84 tabletas

Indicaciones: Tykerb®, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/NEU (ERBB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb®, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2/NEU (ERBB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

Tykerb®, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/NEU (ERBB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

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

El interesado da respuesta a lo solicitado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para su evaluación para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Aprobación del inserto e IPP versión GDS18/IPI19 del 26 de Febrero de 2015

Nueva dosificación

Dosis y Administración
Sólo un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos deberá iniciar el tratamiento con Tykerb.
Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para garantizar que la FEVI basal se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir vigilando la FEVI para garantizar que no disminuya por debajo del límite establecido inferior normal.

Tykerb debe tomarse cuando menos 1 hora antes o 1 hora después de los alimentos.
La dosis recomendada diaria de Tykerb no debe dividirse.
No se deben reemplazar las dosis omitidas, sino reiniciar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada.
Consulte la información completa para prescribir del medicamento coadministrado, para conocer los detalles pertinentes sobre su posología, contraindicaciones e información de seguridad.

Tykerb en combinación con capecitabina
La dosis recomendada de Tykerb consiste en 1250 mg (es decir, 5 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con capecitabina.
La dosis recomendada de capecitabina consiste en 2000 mg/m^2/día, tomados en 2 dosis administradas cada 12 horas, los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días (véase

Estudios Clínicos). La capecitabina debe administrarse acompañada de alimentos, o bien, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de los mismos.

Tykerb en combinación con trastuzumab
La dosis recomendada de Tykerb es 1000 mg (es decir. 4 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con trastuzumab.
La dosis recomendada de trastuzumab es 4 mg/kg administrados como dosis de carga intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV a la semana.

Tykerb en combinación con algún inhibidor de la aromatasa
La dosis recomendada de Tykerb consiste en 1500 mg (es decir, 6 tabletas), una vez al día de manera continua, cuando se toma en combinación con algún inhibidor de la aromatasa.

Cuando Tykerb se coadministra con el inhibidor de la aromatasa, letrozol, la dosis recomendada de letrozol consiste en 2.5 mg una vez al día. Si Tykerb se coadministra con algún inhibidor de la aromatasa alternativo, favor de consultar la información completa para prescribir del medicamento, para conocer los detalles de la dosificación.
Demora y reducción en la dosificación (todas las indicaciones)

Eventos cardiacos
Se deberá suspender el tratamiento con Tykerb en aquellas pacientes que experimenten síntomas asociados con una disminución en la FEVI, de grado 3 o mayor según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cancerología (CTCEA del NCI), o si su FEVI disminuye por debajo del límite inferior establecido normal. Se podrá reiniciar el tratamiento con Tykerb a dosis más bajas (reducidas de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día, o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) después de un mínimo de 2 semanas y si el FEVI se normaliza y el paciente está asintomático. Según la información disponible actualmente, la mayoría de las disminuciones en la FEVI se producen durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.
Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis.

Se deberá descontinuar el tratamiento con Tykerb en pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que sean grado 3 o superior de acuerdo al CTCEA del NCI
Diarrea.

La administración de Tykerb debe interrumpirse en pacientes con diarrea grado 3 del CTCEA del NCI o grado 1 ó 2 con complicaciones (calambres abdominales moderados a severos, nausea o vómito mayor o igual al grado 2 del CTCEA del NCI, situación de rendimiento disminuido, fiebre, sepsis, neutropenia, franco sangrado o deshidratación). Puede reiniciarse Tykerb a una dosis más baja (reducirse de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) cuando la diarrea mejore a grado 1 o menos. La administración de Tykerb debe descontinuarse permanentemente en pacientes con diarrea que se encuentren en el grado 4 del CTCEA del NCI.

Reacciones Cutáneas Severas

Lapatinib debe ser descontinuado en pacientes que experimenten erupción cutánea progresiva severa con ampollas o lesiones en la mucosa.
Otras toxicidades.

Cuando una paciente desarrolla una toxicidad de grado 2 o superior, según el CTCEA del INC, se podría contemplar la interrupción o descontinuación del tratamiento con Tykerb. La dosis puede restablecerse a la dosificación estándar de 1000 mg/día, 1250 mg/día, o 1500 mg/día, cuando la toxicidad mejore a grado 1 o menos. Si se produce una recurrencia de toxicidad, entonces la terapia con Tykerb deberá reiniciarse a una dosis menor (1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día o de 1500 mg/día a 1250 mg/día)

Nuevas Indicaciones:

Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobre expresan HER2/neu (ErbB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

TYKERB, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/neu (ErbB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

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

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

Nuevas Advertencias y Precauciones

Toxicidad Cardiaca: Tykerb ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]. Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar Tykerb a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb, se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

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

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

Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis: La terapia con Tykerb ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se deberá vigilar y monitorizar a las pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis Hepatotoxicidad: Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con Tykerb es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada cuatro a seis semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco. Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En un estudio clínico grande, randomizado de Tykerb en monoterapia (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispánicas pero más baja (1%) en población japonesa.

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

Diarrea: Se han notificado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, al administrar el tratamiento con Tykerb. La diarrea puede ser grave, y se han reportado muertes. La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con Tykerb, con aproximadamente el 50% de los pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por Tykerb usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del CTCEA del NCI ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda que se instituya un tratamiento oportuno de la diarrea con antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos de diarrea severa podrían requerir la administración de líquidos y electrolitos orales o

intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste más allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o descontinuación del tratamiento con Tykerb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4: El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib.
Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas severas con lapatinib. Si hay sospecha de eritema multiforme o reacciones que ponen en peligro la vida tales como el síndrome de Stevens-Johnson, o necrólisis epidérmica tóxica (por ejemplo erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa), descontinuar el tratamiento con lapatinib .

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 Indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones**
- **Inserto e IPP versión GDS18/IPI19 del 26 de Febrero de 2015**

Nueva dosificación

Dosis y Administración
Sólo un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos deberá iniciar el tratamiento con Tykerb.
Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para garantizar que la FEVI basal se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir vigilando la FEVI para garantizar que no disminuya por debajo del límite establecido inferior normal.

Tykerb debe tomarse cuando menos 1 hora antes o 1 hora después de los alimentos. La dosis recomendada diaria de Tykerb no debe dividirse.
No se deben reemplazar las dosis omitidas, sino reiniciar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada.

Consulte la información completa para prescribir del medicamento coadministrado, para conocer los detalles pertinentes sobre su posología, contraindicaciones e información de seguridad.

Tykerb en combinación con capecitabina
La dosis recomendada de Tykerb consiste en 1250 mg (es decir, 5 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con capecitabina.
La dosis recomendada de capecitabina consiste en 2000 mg/m^2/día, tomados en 2 dosis administradas cada 12 horas, los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días (véase Estudios Clínicos). La capecitabina debe administrarse acompañada de alimentos, o bien, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de los mismos.

Tykerb en combinación con trastuzumab
La dosis recomendada de Tykerb es 1000 mg (es decir. 4 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con trastuzumab.
La dosis recomendada de trastuzumab es 4 mg/kg administrados como dosis de carga intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV a la semana.

Tykerb en combinación con algún inhibidor de la aromatasa
La dosis recomendada de Tykerb consiste en 1500 mg (es decir, 6 tabletas), una vez al día de manera continua, cuando se toma en combinación con algún inhibidor de la aromatasa.

Cuando Tykerb se coadministra con el inhibidor de la aromatasa, letrozol, la dosis recomendada de letrozol consiste en 2.5 mg una vez al día. Si Tykerb se coadministra con algún inhibidor de la aromatasa alternativo, favor de consultar la información completa para prescribir del medicamento, para conocer los detalles de la dosificación.
Demora y reducción en la dosificación (todas las indicaciones)

Eventos cardiacos
Se deberá suspender el tratamiento con Tykerb en aquellas pacientes que experimenten síntomas asociados con una disminución en la FEVI, de grado 3 o mayor según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cancerología (CTCEA del NCI), o si su FEVI disminuye por debajo del límite inferior establecido normal. Se podrá reiniciar el tratamiento con Tykerb a dosis más bajas (reducidas de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día

a 1000 mg/día, o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) después de un mínimo de 2 semanas y si el FEVI se normaliza y el paciente está asintomático. Según la información disponible actualmente, la mayoría de las disminuciones en la FEVI se producen durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.
Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis.

Se deberá descontinuar el tratamiento con Tykerb en pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que sean grado 3 o superior de acuerdo al CTCEA del NCI
Diarrea.

La administración de Tykerb debe interrumpirse en pacientes con diarrea grado 3 del CTCEA del NCI o grado 1 ó 2 con complicaciones (calambres abdominales moderados a severos, nausea o vómito mayor o igual al grado 2 del CTCEA del NCI, situación de rendimiento disminuido, fiebre, sepsis, neutropenia, franco sangrado o deshidratación). Puede reiniciarse Tykerb a una dosis más baja (reducirse de 1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día o de 1500 mg/día a 1250 mg/día) cuando la diarrea mejore a grado 1 o menos. La administración de Tykerb debe descontinuarse permanentemente en pacientes con diarrea que se encuentren en el grado 4 del CTCEA del NCI.

Reacciones Cutáneas Severas

Lapatinib debe ser descontinuado en pacientes que experimenten erupción cutánea progresiva severa con ampollas o lesiones en la mucosa.
Otras toxicidades.

Cuando una paciente desarrolla una toxicidad de grado 2 o superior, según el CTCEA del INC, se podría contemplar la interrupción o descontinuación del tratamiento con Tykerb. La dosis puede restablecerse a la dosificación estándar de 1000 mg/día, 1250 mg/día, o 1500 mg/día, cuando la toxicidad mejore a grado 1 o menos. Si se produce una recurrencia de toxicidad, entonces la terapia con Tykerb deberá reiniciarse a una dosis menor (1000 mg/día a 750 mg/día, de 1250 mg/día a 1000 mg/día o de 1500 mg/día a 1250 mg/día)

Nuevas Indicaciones:

Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores

sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobre expresan HER2/neu (ErbB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

TYKERB, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/neu (ErbB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

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

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

Nuevas Advertencias y Precauciones

Toxicidad Cardiaca: Tykerb ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]. Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar Tykerb a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb, se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

En los estudios del programa de desarrollo clínico de Tykerb, se reportaron eventos cardiacos, incluyendo la disminución de la FEVI, en aproximadamente 1% de los pacientes. Disminución de la FEVI con sintomatología se observó en aproximadamente 0.3% de los pacientes quienes habían recibido Tykerb. Sin embargo, en casos con metástasis en el estudio piloto, cuando se administró Tykerb en combinación con trastuzumab, la incidencia de eventos cardiacos,

incluyendo disminución de la FEVI, fue más alta (7%) comparado con el brazo con Tykerb solo (2%). Los eventos cardiacos observados en este estudio fueron comparables, en cuanto a la naturaleza y tipo, a aquellos previamente observados con Tykerb.

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

Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis: La terapia con Tykerb ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se deberá vigilar y monitorizar a las pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis Hepatotoxicidad: Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con Tykerb es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada cuatro a seis semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco. Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En un estudio clínico grande, randomizado de Tykerb en monoterapia (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispánicas pero más baja (1%) en población japonesa.

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

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

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4: El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib.
Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas severas con lapatinib. Si hay sospecha de eritema multiforme o reacciones que ponen en peligro la vida tales como el síndrome de Stevens-Johnson, o necrólisis epidérmica tóxica (por ejemplo erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones en la mucosa), descontinuar el tratamiento con lapatinib.

3.1.9.4 REVOLADE TABLETAS 50 mg
REVOLADE TABLETAS 25 mg

Expediente : 20019264 - 20019167
Radicado : 2015076888 - 2015076896
Fecha : 2015/06/18

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A
Fabricante : Glaxo Wellcome Operations

Composición: Cada tableta contiene Eltrombopag Olamina equivalente a Eltrombopag como ácido libre de Eltrombopag 50mg/25mg

Forma farmacéutica: Tableta

Presentaciones:

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Modificación de interacciones
- Modificación de información farmacológica
- Aprobación del inserto e IPP versión GDS10/IPI08 del 12 de Septiembre de 2014

Nueva Dosis y Administración:

Los regímenes posológicos con Revolade deben ser individualizados con base en el recuento plaquetario del paciente.

Revolade debe tomarse cuando menos dos horas antes o cuatro horas 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

Trombocitopenia Inmunitaria Crónica (idiopática)

Use la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener un recuento plaquetario ≥ 50,000/ **µl**. 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 plaquetarias 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

Adultos
La dosis inicial recomendada de Revolade consiste en 50 mg administrados una vez al día.
Para pacientes con ITP adultos de origen asiático oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) Revolade debe iniciarse en una dosis de 25 mg 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 ≥ 50,000/ µl, 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 (≥ 50,000/ µl *µL* durante cuando menos 4 semanas). Posteriormente, se deberán obtener mensualmente FBC que incluyan recuentos plaquetarios y análisis de sangre periférica

Tabla 1 Ajustes posológicos de Revolade en pacientes con ITP

Recuento plaquetario	Ajuste posológico o respuesta
< 50,000/ µl después de cuando menos 2 semanas de terapia	Incremente la dosis diaria en 25 mg a un máximo de 75 mg/día.
≥ 200,000/ µl a ≤ 400,000/ µl	Disminuya la dosis diaria en 25 mg. Espere 2 semanas para evaluar los efectos de éste y cualquier ajuste posológico subsiguiente.
> 400,000/ µl	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/ µl, reinicie la terapia a una dosis diaria más baja*****

***** Para pacientes que toman 25 mg de Revolade una vez al día, se debe considerar administrar a una dosis de 12.5 mg una vez al día o alternativamente una dosis de 25 mg una vez cada tercer día**.**

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 incremento posológico. En pacientes con cualquier tipo de cirrosis hepática (es decir, insuficiencia hepática), espere tres semanas antes de aumentar la dosis.

Menos frecuente.
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 del recuento plaquetario, tal y como se señala en la Tabla 2, o anormalidades importantes en las pruebas de funcionamiento hepático puede requerirse descontinuación de Revolade
Niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia del Revolade en niños con HCV crónica.

Anemia Aplasica Grave

Adultos

Régimen de Dosificación Inicial

Iniciar Revolade a la dosis de 50 mg una vez al día.
Para pacientes con SAA de origen asiático oriental (como chinos, japoneses, taiwaneses o tailandeses), Revolade debe iniciarse a una dosis de 25 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. Ajuste la dosis de Revolade con aumentos de 50 mg cada 2 semanas tanto como sea necesario hasta lograr la cuenta plaquetaria objetivo
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 o una dosificación de ≥ 50,000/ µl 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 aplasica grave

Recuento Plaquetario Resultante	Ajuste de Dosis o Respuesta
< 50,000/ µl 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 de origen asiático oriental 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.
≥ 200,000/µl a ≤ 400,000/ µl 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/ µl	Suspenda Revolade durante un mínimo de una semana. Una vez que el recuento plaquetario sea < 150,000/ µl, reinicie el tratamiento pero reduciendo 50 mg la dosis.

> 400,000/ µl 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/ µl, la hemoglobina sea > 10 g/dL en ausencia de transfusión de eritrocitos, y una cuenta absoluta de neutrófilos > 1 x 10^9/L durante más 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/ µl, la hemoglobina a < 9 g/dL o los neutrófilos a < 0.5 x 10^9/L, Revolade puede reiniciarse a la dosis previa.

Discontinuación

Si no ha ocurrido respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con Revolade, discontinúe el tratamiento. Considere la discontinuación de Revolade si se observan nuevas 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

Niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Revolade en niños con SAA.

Otras Poblaciones (todas las indicaciones)

Personas de edad avanzada
Existen datos limitados sobre el uso de Revolade en sujetos 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 renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, debido a la limitada experiencia clínica, los pacientes con función renal deteriorada deben utilizar Revolade con precaución y tener un monitoreo cercano

Insuficiencia hepática
Los pacientes con ITP con cirrosis hepática (insuficiencia hepática, puntuación Child-Pugh ≥5) deben utilizar Revolade con precaución y tener un monitoreo cercano.

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 aplasica grave con insuficiencia hepática deben iniciar Revolade a dosis de 25 mg una vez al día

Nuevas 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.

Nuevas Advertencias y Precauciones

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Revolade para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: La administración de Revolade puede ocasionar anormalidades hepatobiliares de laboratorio. En estudios clínicos de sujetos adultos con ITP crónica que recibieron Revolade, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en adultos con ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los sujetos tratados con Revolade y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con Revolade y placebo respectivamente. La administración de Revolade en combinación con terapia con peginterferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total ≥ 1.5 x ULN en 76 % y 50 % en los grupos con Revolade y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anormalidades, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspenda la administración de Revolade si se producen incrementos en las concentraciones de ALT (≥ 3x ULN) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas ≥ 3 x la basal antes del tratamiento y:

- sean progresivos, o
- sean persistentes durante ≥ 4 semanas, o,
- estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o
- estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática

Tenga precaución al administrar Revolade a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP y AAG utilice una dosis inicial más baja de Revolade cuando lo administre a pacientes con insuficiencia hepática

Descompensación hepática (Uso con interferón): Los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV donde Revolade fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con Revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Sujetos con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dL) o valor basal ≥ 10 del Modelo para Enfermedad Hepática en Estadio Final (End-Stage Liver Disease - MELD por sus siglas en Inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben

ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de descontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es descontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: Los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con Revolade, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre Revolade a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., Factor V de Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la descontinuación de Revolade si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP en adultos, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos (TEE) el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los tromboembólicos (TEE por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible.
No debe usarse Revolade en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación ≥ 5 de la escala Child-Pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con Revolade experimentaron TEE y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEEs. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de sujetos tratados con Revolade versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la ocurrencia de TEE. La mayoría de los TEEs se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en sujetos trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos

invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en sujetos tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) sujetos adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Revolade experimentaron TEE (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron TEE (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con Revolade con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de completar la dosificación de Revolade, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 µL.
Revolade no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de Revolade: Después de suspender el tratamiento con Revolade, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con Revolade.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO-R), incluyendo Revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con Revolade, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anormalidades en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de Revolade, realice un hemograma completo (FBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anormalidades morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anormalidades morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con Revolade y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: Existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del TPO-R son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en adultos con ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los sujetos tratados

con placebo y REVOLADE. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de REVOLADE con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).
Cataratas: Se observaron cataratas en estudios toxicológicos de Revolade realizados en roedores. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de Revolade y 5 % del grupo placebo.

- Nuevas Interacciones:

Rosuvastatina: En estudios in vitro se demostró que el eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino un inhibidor de este transportador. En estudios in vitro también se demostró que el eltrombopag es un sustrato y un inhibidor de la proteína resistente a cáncer de mama (BCRP). Cuando se administró Revolade y rosuvastatina de manera concomitante en un estudio clínico de interacciones medicamentosas, hubo un incremento en el nivel de exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administre Revolade de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis de rosuvastatina y emprender una vigilancia cuidadosa. En estudios clínicos realizados con Revolade, se recomendó una reducción de 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de rosuvastatina y Revolade. La administración concomitante de Revolade y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe emprenderse con precaución.

Cationes polivalentes (quelación): El eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc.

Revolade debe tomarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales con cationes polivalentes a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de eltrombopag.

Interacción con alimentos: La administración de una tableta de dosis única de 50 mg de Revolade con un desayuno estándar, alto en contenido de calorías y grasas que incluyó productos lácteos, redujo el AUC $_{(0-\infty)}$ plasmática de eltrombopag en 59 % (IC del 90 %:

54 %, 64 %) y la C_{max} en 65 % (IC del 90 %: 59 %, 70 %). Los alimentos con bajo contenido de calcio (<50 mg de calcio), incluyendo fruta, jamón de carne magra, carne de res, jugo de frutas no fortificado (sin adición de calcio, magnesio, hierro), leche de soya no fortificada y cereales no fortificados, no afectaron significativamente el nivel de exposición plasmática al eltrombopag, independientemente de su contenido de calorías y grasas.

Lopinavir/ritonavir: La co-administración de Revolade con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar una disminución en la concentración de eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos demostró que la co-administración de una dosis única de Revolade 100 mg con dosis repetidas de LPV/RTV 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción en el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática de eltrombopag del 17 % (IC del 90 %: 6.6 %, 26.6 %). Por lo tanto, se debe tener mucha precaución cuando se co-administre Revolade con LPV/RTV. Debe monitorearse estrechamente el recuento plaquetario para asegurar un manejo médico adecuado de la dosis de Revolade cuando el tratamiento con lopinavir/ritonavir se inicie o se descontinúe.

Propiedades farmacológicas

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina implicada en la regulación de la megacariopoyesis y producción plaquetaria, y es el ligando endógeno del TPO-R. El eltrombopag interactúa con el dominio transmembranoso del TPO-R humano e inicia cascadas de señalización similares, mas no idénticas, a las de la endógena TPO, induciendo así la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y los mielohemocitoblastos.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Insuficiencia Renal
El perfil farmacocinético del eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Revolade a sujetos adultos con insuficiencia renal. Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag experimentó una reducción de 32 % (IC del 90 %: reducción de 63 %, incremento de 26 %) en sujetos con insuficiencia renal leve, de 36 % (IC del 90 %: reducción de 66 %, incremento de 19 %) en sujetos con insuficiencia renal moderada, y de 60 % (IC del 90 %: reducción de 18 %, reducción de 80 %) en sujetos con insuficiencia renal severa, en

comparación con voluntarios sanos. Hubo una tendencia a una reducción en el nivel de exposición plasmática al eltrombopag en sujetos con insuficiencia renal, pero hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre sujetos con insuficiencia renal y voluntarios sanos.

Insuficiencia Hepática
El perfil farmacocinético del eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Revolade a sujetos adultos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática.) Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag experimentó una reducción de 41 % (IC del 90 %: reducción de 13 %, incremento de 128 %) en sujetos con insuficiencia hepática leve, de 93 % (IC del 90 %: 19 %, 213 %) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y de 80 % (IC del 90 %: 11 %, 192 %) en sujetos con insuficiencia hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre sujetos con insuficiencia hepática y voluntarios sanos.

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de eltrombopag después de la administración repetida, utilizando un análisis PK poblacional en 28 adultos sanos y 79 sujetos con enfermedad hepática crónica. Con base en las estimaciones del análisis PK poblacional, los sujetos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) tuvieron valores plasmáticos más altos de $AUC_{(0-\square)}$ de eltrombopag, en comparación con los voluntarios sanos, y el $AUC_{(0-\square)}$ aumentó con una mayor puntuación de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los sujetos con insuficiencia hepática leve tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\square)}$ de eltrombopag aproximadamente 87% a 110% más altos, y los sujetos con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\square)}$ de eltrombopag aproximadamente 141% a 240% más altos.

Se condujo un análisis similar en 28 adultos sanos y 635 sujetos con HCV. Una mayoría de sujetos tuvieron puntuación Child Pugh de 5-6. Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, los sujetos con HCV tuvieron valores plasmáticos $AUC_{(0-\square)}$ más altos de eltrombopag comparados con sujetos sanos, y una $AUC_{(0-\square)}$ aumentados con puntuaciones más altas Child Pugh, los sujetos con HCV e insuficiencia hepática leve tuvieron aproximadamente 100-144 % niveles plasmáticos $AUC_{(0-\square)}$ más altos de eltrombopag comparados con sujetos sanos. Para sujetos con HCV inicie REVOLADE a dosis de 25 mg una vez al día.

Raza
La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en 111

adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 sujetos con ITP (18 asiáticos orientales). De acuerdo a los estimadores del análisis PK poblacional, los sujetos con ITP de origen asiático oriental (es decir, japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de eltrombopag aproximadamente 87 % mayores que los observados en pacientes no asiáticos orientales, los cuales fueron predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis PK poblacional en 635 sujetos con HCV (145 asiáticos orientales y 69 del sureste asiático). Basados en análisis PK poblacionales estimados, sujetos asiáticos orientales del sureste asiático tuvieron farmacocinética similar de eltrombopag. En promedio, sujetos asiáticos orientales y del sureste asiático tuvieron niveles plasmáticos aproximadamente 55 % más altos de eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ comparados con sujetos de otras razas quienes fueron predominantemente caucásicos.

Género

La influencia del género en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis PK poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 sujetos con ITP (57 mujeres). De acuerdo a los estimadores del análisis PK poblacional, los sujetos femeninos con ITP tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de eltrombopag aproximadamente 50 % mayores que los observados en sujetos varones, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

Se evaluó la influencia del género en la PK de eltrombopag mediante el análisis de 635 sujetos con HCV (260 mujeres). Basados en modelos estimados, los sujetos con HCV del sexo femenino tuvieron niveles plasmáticos de eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 41 % comparado con sujetos del sexo masculino.

Población de edad avanzada

Se evaluó la diferente PK de eltrombopag por la edad usando análisis farmacocinéticos poblacionales en 28 sujetos sanos y 635 sujetos con HCV de 19 a 74 años de edad. Basados en modelos estimados, los sujetos de edad avanzada (> 60 años) tuvieron niveles plasmáticos de eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 36 % mas altos comparados con sujetos mas jóvenes

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

- **Modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de información farmacológica**

Nuevas 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.

Nuevas Advertencias y Precauciones

No se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Revolade para su uso en el tratamiento de otros padecimientos trombocitopénicos, incluyendo trombocitopenia inducida por quimioterapia y síndromes mielodisplásicos (MDS).

Vigilancia hepática: La administración de Revolade puede ocasionar anormalidades hepatobiliares de laboratorio. En estudios clínicos de sujetos adultos con ITP crónica que recibieron Revolade, se observaron incrementos en las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina indirecta.

En general, estos hallazgos fueron leves (de grado 1-2), reversibles y no estuvieron acompañados de síntomas clínicamente significativos que indicaran una función hepática deteriorada. En dos estudios en adultos con ITP crónica controlados con placebo, se reportaron eventos adversos de incrementos en las concentraciones de ALT en 5.7 % y 4.0 % de los sujetos tratados con Revolade y placebo, respectivamente.

En 2 estudios clínicos controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV, se reportaron valores de ALT o AST > 3 x ULN en 34 % y 38 % de los grupos con Revolade y placebo respectivamente. La administración de Revolade en combinación con terapia con peginterferon/ribavirina se asocia con hiperbilirrubinemia indirecta. En general, se reportó bilirrubina total ≥ 1.5 x ULN en 76 % y 50 % en los grupos con Revolade y placebo respectivamente.

Cuantifique las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste

posológico, y de manera mensual después de establecer una dosis estable. Si la bilirrubina está elevada, lleve a cabo el fraccionamiento. Evalúe los resultados anormales de las pruebas hepáticas séricas con pruebas repetidas dentro de 3 a 5 días. Si se confirma la presencia de anormalidades, vigile las pruebas hepáticas séricas hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n), estabilice(n) o regrese(n) a sus niveles basales. Suspenda la administración de Revolade si se producen incrementos en las concentraciones de ALT (≥ –3x ULN) en pacientes con funcionamiento hepático normal o en pacientes con elevaciones de transaminasas ≥ 3 -x la basal antes del tratamiento y:

- **sean progresivos, o**
- **sean persistentes durante ≥ 4 semanas, o,**
- **estén acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina directa, o**
- **estén acompañados por síntomas clínicos de lesión en el hígado o indicios de descompensación hepática**

Tenga precaución al administrar Revolade a pacientes con enfermedades hepáticas. En ITP y AAG utilice una dosis inicial más baja de Revolade cuando lo administre a pacientes con insuficiencia hepática

Descompensación hepática (Uso con interferón): Los pacientes HCV crónicos con cirrosis pueden estar en riesgo de descompensación hepática, algunos con desenlace fatal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En 2 estudios clínicos controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV donde Revolade fue usado como necesario para lograr el recuento plaquetario requerida para recibir tratamiento antiviral, se reportaron hallazgos sugestivos de descompensación hepática más frecuentemente en el brazo con Revolade (13 %) que en el brazo placebo (7 %). Sujetos con niveles bajos de albumina (< 3.5 g/dL) o valor basal ≥ 10 del Modelo para Enfermedad Hepática en Estadio Final (End-Stage Liver Disease - MELD por sus siglas en Inglés) tuvieron un mayor riesgo de descompensación hepática. Pacientes con estas características deben ser monitoreados estrechamente para signos y síntomas de descompensación hepática. Refiérase a la respectiva información para la prescripción de interferón para ver los criterios de descontinuación. Revolade debe suspenderse si el tratamiento antiviral es descontinuado por descompensación hepática.

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas: Los recuentos plaquetarios superiores al intervalo normal representan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. En estudios clínicos en ITP realizados con

Revolade, se observaron eventos tromboembólicos en pacientes con recuentos plaquetarios bajos y normales.

Debe tenerse precaución cuando se administre Revolade a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos (p.ej., Factor V de Leiden, deficiencia de ATIII, síndrome antifosfolípido). La cuenta de plaquetas debe monitorearse estrechamente y tomar en consideración el reducir la dosis o la descontinuación de Revolade si excede los niveles objetivo.

En estudios de ITP en adultos, se observaron 21 eventos tromboembólicos/trombóticos (TEE) el 17 de 446 sujetos (3.8 %). Los tromboembólicos (TEE por sus siglas en inglés) incluyeron: embolia que incluyó embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de prolongada deficiencia neurológica isquémica reversible.
No debe usarse Revolade en pacientes con insuficiencia hepática (puntuación ≥ 5 de la escala Child-Pugh) a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos identificados de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere adecuado, se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con insuficiencia hepática.

En 2 estudios controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento a base de interferón, 31 de 955 sujetos (3 %) tratados con Revolade experimentaron TEE y 5 de 484 sujetos (1 %) en el grupo placebo experimentaron TEEs. La trombosis venosa portal fue el TEE más común en ambos grupos de tratamiento (1 % de sujetos tratados con Revolade versus < 1 % con placebo). No se observó relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la ocurrencia de TEE. La mayoría de los TEEs se resolvieron y no llevaron a la discontinuación del tratamiento antiviral.

En un estudio controlado, realizado en sujetos trombocitopénicos con hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) que fueron sometidos a procedimientos invasivos programados, hubo un mayor riesgo de desarrollar trombosis de vena portal en sujetos tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Seis de 143 (4%) sujetos adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Revolade experimentaron TEE (todos del sistema venoso portal), y dos de 145 (1%) sujetos del grupo placebo experimentaron TEE (uno del sistema venoso portal y un infarto al miocardio). Cinco sujetos tratados con Revolade con un TEE experimentaron el evento en el lapso de 14 días después de

completar la dosificación de Revolade, y con un conteo plaquetario superior a 200,000 µL.
Revolade no está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica en preparación para procedimientos invasivos.

Hemorragia después de suspender la administración de Revolade: Después de suspender el tratamiento con Revolade, en la mayoría de los pacientes los recuentos plaquetarios regresan a los niveles basales en un lapso de 2 semanas, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias y, en algunos casos, podría ocasionar hemorragias. Se deben vigilar los recuentos plaquetarios de manera semanal durante las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con Revolade.

Formación de reticulina en la médula ósea y riesgo de desarrollar fibrosis medular: Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO-R), incluyendo Revolade, son capaces de incrementar el riesgo de desarrollo o progresión de fibras de reticulina dentro de la médula ósea.

Antes de iniciar el tratamiento con Revolade, examine estrechamente el estudio citológico de sangre periférica para establecer un nivel basal de anormalidades en la morfología celular. Una vez que se identifique una dosis estable de Revolade, realice un hemograma completo (FBC) con fórmula leucocítica (WBC) de manera mensual. Si se observan células inmaduras o displásicas, examine los estudios citológicos de sangre periférica en cuanto a nuevas anormalidades morfológicas o agravamiento de las ya existentes (p.ej., eritrocitos deformes en forma de gota (teardrop) y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si el paciente desarrolla nuevas anormalidades morfológicas, un agravamiento de las ya existentes o citopenia(s), suspenda el tratamiento con Revolade y contemple una biopsia de médula ósea, incluyendo tinción para detectar fibrosis.

Malignidades y progresión de las malignidades: Existe una preocupación teórica que consiste en que los antagonistas del TPO-R son capaces de estimular la progresión de las malignidades hematológicas existentes, como los MDS. A lo largo de los estudios clínicos realizados en adultos con ITP (n = 493), no se demostró diferencia alguna en la incidencia de las malignidades o malignidades hematológicas entre los sujetos tratados con placebo y REVOLADE. Esto es consistente con la información derivada de investigación no clínica, donde no se ha demostrado proliferación celular maligna tras la co-incubación de REVOLADE con líneas celulares de MDS, líneas celulares de leucemia múltiple y líneas celulares de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmones).

Cataratas: Se observaron cataratas en estudios toxicológicos de Revolade realizados en roedores. Se recomienda una vigilancia periódica de los pacientes para descartar la formación de cataratas.

En estudios controlados en sujetos trombocitopénicos con HCV recibiendo tratamiento basado en interferón (n = 1439), se reportó progresión de catarata (s) preexistente (s) o casos nuevos de cataratas en 8 % en el grupo de Revolade y 5 % del grupo placebo.

- **Nuevas Interacciones:**

Rosuvastatina: En estudios in vitro se demostró que el eltrombopag no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos, OATP1B1, sino un inhibidor de este transportador. En estudios in vitro también se demostró que el eltrombopag es un sustrato y un inhibidor de la proteína resistente a cáncer de mama (BCRP). Cuando se administró Revolade y rosuvastatina de manera concomitante en un estudio clínico de interacciones medicamentosas, hubo un incremento en el nivel de exposición plasmática a la rosuvastatina. Cuando se administre Revolade de manera concomitante, se debe contemplar una reducción en la dosis de rosuvastatina y emprender una vigilancia cuidadosa. En estudios clínicos realizados con Revolade, se recomendó una reducción de 50% en la dosis de rosuvastatina para la administración concomitante de rosuvastatina y Revolade. La administración concomitante de Revolade y otros sustratos del OATP1B1 y la BCRP debe emprenderse con precaución.

Cationes polivalentes (quelación): El eltrombopag experimenta una quelación con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc.

Revolade debe tomarse al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquier producto como antiácidos, productos lácteos o suplementos minerales con cationes polivalentes a fin de evitar una reducción significativa en el nivel de absorción de eltrombopag.

Interacción con alimentos: La administración de una tableta de dosis única de 50 mg de Revolade con un desayuno estándar, alto en contenido de calorías y grasas que incluyó productos lácteos, redujo el AUC $_{(0-\infty)}$ plasmática de eltrombopag en 59 % (IC del 90 %: 54 %, 64 %) y la C_{max} en 65 % (IC del 90 %: 59 %, 70 %). Los alimentos con bajo contenido de calcio (<50 mg de calcio), incluyendo fruta, jamón de carne magra, carne de res, jugo de frutas no

fortificado (sin adición de calcio, magnesio, hierro), leche de soya no fortificada y cereales no fortificados, no afectaron significativamente el nivel de exposición plasmática al eltrombopag, independientemente de su contenido de calorías y grasas.

Lopinavir/ritonavir: La co-administración de Revolade con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) puede causar una disminución en la concentración de eltrombopag. Un estudio en 40 voluntarios sanos demostró que la co-administración de una dosis única de Revolade 100 mg con dosis repetidas de LPV/RTV 400 /100 mg dos veces al día resultó en una reducción en el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática de eltrombopag del 17 % (IC del 90 %: 6.6 %, 26.6 %). Por lo tanto, se debe tener mucha precaución cuando se co-administre Revolade con LPV/RTV. Debe monitorearse estrechamente el recuento plaquetario para asegurar un manejo médico adecuado de la dosis de Revolade cuando el tratamiento con lopinavir/ritonavir se inicie o se descontinúe.

Propiedades farmacológicas

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

La trombopoyetina (TPO) es la principal citoquina implicada en la regulación de la megacariopoyesis y producción plaquetaria, y es el ligando endógeno del TPO-R. El eltrombopag interactúa con el dominio transmembranoso del TPO-R humano e inicia cascadas de señalización similares, mas no idénticas, a las de la endógena TPO, induciendo así la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y los mielohemocitoblastos.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Insuficiencia Renal
El perfil farmacocinético del eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Revolade a sujetos adultos con insuficiencia renal. Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag experimentó una reducción de 32 % (IC del 90 %: reducción de 63 %, incremento de 26 %) en sujetos con insuficiencia renal leve, de 36 % (IC del 90 %: reducción de 66 %, incremento de 19 %) en sujetos con insuficiencia renal moderada, y de 60 % (IC del 90 %: reducción de 18 %, reducción de 80 %) en sujetos con insuficiencia renal severa, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una tendencia a una reducción en el nivel de exposición plasmática al eltrombopag en

sujetos con insuficiencia renal, pero hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre sujetos con insuficiencia renal y voluntarios sanos.

Insuficiencia Hepática
El perfil farmacocinético del eltrombopag ha sido estudiado después de la administración de Revolade a sujetos adultos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática.) Después de la administración de una dosis única de 50 mg, el $AUC_{0-\infty}$ de eltrombopag experimentó una reducción de 41 % (IC del 90 %: reducción de 13 %, incremento de 128 %) en sujetos con insuficiencia hepática leve, de 93 % (IC del 90 %: 19 %, 213 %) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y de 80 % (IC del 90 %: 11 %, 192 %) en sujetos con insuficiencia hepática severa, en comparación con voluntarios sanos. Hubo una variabilidad sustancial y un traslapamiento significativo en los niveles de exposición entre sujetos con insuficiencia hepática y voluntarios sanos.

Se evaluó la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de eltrombopag después de la administración repetida, utilizando un análisis PK poblacional en 28 adultos sanos y 79 sujetos con enfermedad hepática crónica. Con base en las estimaciones del análisis PK poblacional, los sujetos con cirrosis hepática (insuficiencia hepática) tuvieron valores plasmáticos más altos de $AUC_{(0-\square)}$ de eltrombopag, en comparación con los voluntarios sanos, y el $AUC_{(0-\square)}$ aumentó con una mayor puntuación de Child-Pugh. En comparación con los voluntarios sanos, los sujetos con insuficiencia hepática leve tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\square)}$ de eltrombopag aproximadamente 87% a 110% más altos, y los sujetos con insuficiencia hepática moderada tuvieron valores plasmáticos de $AUC_{(0-\square)}$ de eltrombopag aproximadamente 141% a 240% más altos.

Se condujo un análisis similar en 28 adultos sanos y 635 sujetos con HCV. Una mayoría de sujetos tuvieron puntuación Child Pugh de 5-6. Basados en análisis farmacocinéticos poblacionales estimados, los sujetos con HCV tuvieron valores plasmáticos $AUC_{(0-\square)}$ más altos de eltrombopag comparados con sujetos sanos, y una $AUC_{(0-\square)}$ aumentados con puntuaciones más altas Child Pugh, los sujetos con HCV e insuficiencia hepática leve tuvieron aproximadamente 100-144 % niveles plasmáticos $AUC_{(0-\square)}$ más altos de eltrombopag comparados con sujetos sanos. Para sujetos con HCV inicie REVOLADE a dosis de 25 mg una vez al día.

Raza
La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis farmacocinético poblacional en

111 adultos sanos (31 asiáticos orientales) y 88 sujetos con ITP (18 asiáticos orientales). De acuerdo a los estimadores del análisis PK poblacional, los sujetos con ITP de origen asiático oriental (es decir, japoneses, chinos, taiwaneses y coreanos) tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de eltrombopag aproximadamente 87 % mayores que los observados en pacientes no asiáticos orientales, los cuales fueron predominantemente caucásicos, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

La influencia de la etnicidad asiática oriental en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis PK poblacional en 635 sujetos con HCV (145 asiáticos orientales y 69 del sureste asiático). Basados en análisis PK poblacionales estimados, sujetos asiáticos orientales del sureste asiático tuvieron farmacocinética similar de eltrombopag. En promedio, sujetos asiáticos orientales y del sureste asiático tuvieron niveles plasmáticos aproximadamente 55 % más altos de eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ comparados con sujetos de otras razas quienes fueron predominantemente caucásicos.

Género

La influencia del género en el perfil farmacocinético del eltrombopag fue evaluada utilizando un análisis PK poblacional en 111 adultos sanos (14 mujeres) y 88 sujetos con ITP (57 mujeres). De acuerdo a los estimadores del análisis PK poblacional, los sujetos femeninos con ITP tuvieron valores de $AUC_{0-\tau}$ plasmática de eltrombopag aproximadamente 50 % mayores que los observados en sujetos varones, sin ajustes por diferencias en los pesos corporales.

Se evaluó la influencia del género en la PK de eltrombopag mediante el análisis de 635 sujetos con HCV (260 mujeres). Basados en modelos estimados, los sujetos con HCV del sexo femenino tuvieron niveles plasmáticos de eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 41 % comparado con sujetos del sexo masculino.

Población de edad avanzada

Se evaluó la diferente PK de eltrombopag por la edad usando análisis farmacocinéticos poblacionales en 28 sujetos sanos y 635 sujetos con HCV de 19 a 74 años de edad. Basados en modelos estimados, los sujetos de edad avanzada (> 60 años) tuvieron niveles plasmáticos de eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ aproximadamente 36 % mas altos comparados con sujetos mas jóvenes

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios

clínicos que sustenten la indicación del uso del producto propuesto para los tratamientos de citopenias en pacientes con anemia aplásica y ajustar la dosificación a las indicaciones aprobadas.

3.1.9.5 SUTENT CAPSULAS 12.5 mg
SUTENT CAPSULAS 25mg
SUTENT CAPSULAS 50 mg

Expediente : 19968255 – 19968258 - 19968257
Radicado : 2015078039 – 2015078042 - 2015078040
Fecha : 2015/06/19
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Italia S.R.L

Composición: Cada capsula contiene Sunitinib malato equivalente a Sunitinib 12.5 mg - Cada capsula contiene Sunitinib malato equivalente a Sunitinib 25 mg- Cada capsula contiene Sunitinib malato equivalente a Sunitinib 50 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Presentaciones:

Indicaciones: Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).

Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad al sunitinib maleato o a cualquier otro constituyente de las cápsulas de sutent. Hepatotoxicidad, disfunción ventricular izquierda y trastornos hemorrágicos. Embarazo (categoría D).

Condición de Venta: Con formula médica

El interesado solicita aprobación a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para de la dosificación (Esquema de dosificación alterno 2/1 con base en la información para prescribir e inserto basados en CDS versión 37.0 de 14 de Agosto de 2014, aprobados mediante resoluciones No. 2015012823 de 6

de Abril de 2015 (Sutent 12.5 mg), 2015012742 de 6 de Abril de 2015 (Sutent 25 mg) y 2015012743 de 6 de Abril de 2015 (Sutent 50 mg)).

Aclaro respetuosamente que la Información Para Prescribir e Inserto basados en CDS versión 38,0 de Febrero 12 de 2015 que se encuentran actualmente en trámite, contienen la misma información aprobada en la sección 4.2

Posología y método de administración.

Nueva dosificación

Posología y método de administración:
Para TEGI y CCRM, la dosis recomendada de sunitinib es 50 mg tomada oralmente todos los días, durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un período de descanso de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.
Para TNEp, la dosis recomendada de sunitinib es 37,5 mg una vez al día vía oral sin periodo de reposo programado.
Sunitinib se puede ingerir con o sin alimentos.
Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomarse una dosis adicional. El paciente debe tomarse la dosis usual prescrita el día siguiente.

Modificación de la Dosis
Seguridad y tolerabilidad
Para TEGI y CCRM, las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, en incrementos o decrementos de 12,5 mg hasta subir a 75 mg o disminuir hasta 25 mg.
Para TNEp, se pueden aplicar modificaciones de la dosis en incrementos o decrementos de 12,5 mg con base en la seguridad y tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio de Fase 3 de TNEp fue 50 mg diarios.
De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual podrían requerirse interrupciones de la dosis.

CYP3A4 Inducción/Inhibición

La coadministración de sunitinib con inductores potentes de la CYP3A4, tales como la rifampicina, se debe evitar. Si lo anterior no es posible, podría ser necesario aumentar progresivamente la dosis de sunitinib, en incrementos de 12,5 mg, hasta máximo 87,5 mg (TEGI y RCC) o 62,5 mg (TNEp) diarios, con base en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad.

La coadministración de sunitinib con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, debe ser evitada. Si esto no es posible, podría ser necesario disminuir la dosis de sunitinib en 12,5 mg hasta llegar a un mínimo de 37,5 mg (TEGI y RCC) o 25 mg (TNEp) diarios.
Se recomienda seleccionar una medicación concomitante alternativa, con mínimo o ningún potencial para inducir o inhibir la CYP3A4.

Uso en pediatría
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de sunitinib en sujetos pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada
No se requieren ajustes de dosis en los sujetos de edad avanzada. Aproximadamente el 34% de los sujetos participantes en los estudios clínicos de sunitinib, tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas en seguridad o eficacia entre los sujetos jóvenes y mayores.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis cuando se administra sunitinib a sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A Child-Pugh) o moderada (Clase B Child-Pugh). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh).

Insuficiencia renal
Cuando se administra sunitinib a sujetos con deterioro renal (leve a severo) o con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) a los que se les realiza hemodiálisis no se requieren ajustes de la dosis inicial. Los ajustes de las dosis subsiguientes se deben basar en la seguridad y tolerabilidad individuales.

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

Nueva dosificación

Posología y método de administración:
Para TEGI y CCRM, la dosis recomendada de sunitinib es 50 mg tomada oralmente todos los días, durante 4 semanas consecutivas, seguidas por un período de descanso de 2 semanas (Régimen 4/2), para abarcar un ciclo completo de 6 semanas.

Para TNEp, la dosis recomendada de sunitinib es 37,5 mg una vez al día vía oral sin periodo de reposo programado.
Sunitinib se puede ingerir con o sin alimentos.
Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomarse una dosis adicional. El paciente debe tomarse la dosis usual prescrita el día siguiente.

Modificación de la Dosis
Seguridad y tolerabilidad
Para TEGI y CCRM, las dosis se pueden modificar, según la seguridad y tolerabilidad individuales, en incrementos o decrementos de 12,5 mg hasta subir a 75 mg o disminuir hasta 25 mg.
Para TNEp, se pueden aplicar modificaciones de la dosis en incrementos o decrementos de 12,5 mg con base en la seguridad y tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio de Fase 3 de TNEp fue 50 mg diarios.
De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual podrían requerirse interrupciones de la dosis.

CYP3A4 Inducción/Inhibición

La coadministración de sunitinib con inductores potentes de la CYP3A4, tales como la rifampicina, se debe evitar. Si lo anterior no es posible, podría ser necesario aumentar progresivamente la dosis de sunitinib, en incrementos de 12,5 mg, hasta máximo 87,5 mg (TEGI y RCC) o 62,5 mg (TNEp) diarios, con base en un monitoreo cuidadoso de la tolerabilidad.
La coadministración de sunitinib con inhibidores potentes de la CYP3A4, tales como ketoconazol, debe ser evitada. Si esto no es posible, podría ser necesario disminuir la dosis de sunitinib en 12,5 mg hasta llegar a un mínimo de 37,5 mg (TEGI y RCC) o 25 mg (TNEp) diarios.
Se recomienda seleccionar una medicación concomitante alternativa, con mínimo o ningún potencial para inducir o inhibir la CYP3A4.

Uso en pediatría
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de sunitinib en sujetos pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada
No se requieren ajustes de dosis en los sujetos de edad avanzada. Aproximadamente el 34% de los sujetos participantes en los estudios clínicos de sunitinib, tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas en seguridad o eficacia entre los sujetos jóvenes y mayores.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis cuando se administra sunitinib a sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A Child-Pugh) o moderada (Clase B Child-Pugh). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh).

Insuficiencia renal
Cuando se administra sunitinib a sujetos con deterioro renal (leve a severo) o con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) a los que se les realiza hemodiálisis no se requieren ajustes de la dosis inicial. Los ajustes de las dosis subsiguientes se deben basar en la seguridad y tolerabilidad individuales.

3.1.9.6. 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 estuios 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 dificulto el estudio para es ésta sesión.

3.1.9.7. ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 19978839/19978841
Radicado : 2015049608 - 2014135493
Fecha : 2015/04/22
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Composición: Cada jeringa prellenada contiene Etanercept 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriaris en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.
Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en artritis reumatoidea y niños menores de 6 años en psoriasis.

Condición de Venta: Con formula facultativa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora da respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No.16 de 2014, numeral 3.1.1.9., en cuanto a presentar los resultados de los estudios clínicos en curso que permitan definir claramente el papel del medicamento en las indicaciones propuestas dada la complejidad de la evaluación de su utilidad real. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inserto basado en CDS versión 36.0 de marzo 25 de 2014
- IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014

Nueva Dosificación:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.
En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana
Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe

descontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

Niños (≥2 a <18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.
En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.
Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores):

Niños (≥6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.
Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos (≥ 65 años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

Nuevas Indicaciones:

Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado).
Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metrotexato. Tratamiento de la artritis psoriasica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metrotexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriaris en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

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 Indicaciones**
- **Inserto basado en CDS versión 36.0 de marzo 25 de 2014**
- **IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014**

Nueva Dosificación:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.
En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana
Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe descontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- **Población pediátrica:**

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

Niños (≥2 a <18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.
Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores):

Niños (≥6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.
Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- **Ancianos (≥ 65 años de edad):**

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro renal:**

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro hepático:**

No se requiere ajuste de la dosis.

Nuevas Indicaciones:

Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado).
Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metrotexato. Tratamiento de la artritis psoriasica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metrotexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que

han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriaris en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1 CIPLAPENTIN 300 CAPSULAS

Expediente : 19934158
Radicado : 2015068008
Fecha : 2015/
Interesado : Biotoscana Farma S.A
Fabricante : Cipla LTD - Verna Goa/India - Verna Industrial Estate

Composición: Cada Capsula contiene gabapentina 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: anticonvulsivante, útil como alternativa y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes. y adyuvante en el manejo del dolor neuropatico.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Debido a que no es eficaz en ancianos, puede exacerbar estos en pacientes con epilepsias mixtas, debe tenerse en cuenta no suspender abruptamente la administración del medicamento. Ideas de autolesión y suicidio.

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 perfiles de disolución comparativos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el estudio de bioequivalencia in vivo comparado frente al innovador Neurontin de Pfizer, teniendo en cuenta que no se acepta la bioxención debido a la presencia de manitol, excipiente considerado problemático por modificar el proceso de absorción del fármaco.

Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

3.2.2 TRILEPTAL 300 mg COMPRIMIDOS
TRILEPTAL 600 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19908543 - 19908545
Radicado : 2015069980
Fecha : 2015/06/03
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G

Composición: Cada tableta contiene Oxcarbamazepina 300 mg
Cada tableta contiene Oxcarbamazepina 600 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: está indicado para el tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los tipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico clónicas generalizadas en adultos y niños partir de 1 mes de edad.
Indicado como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.
Oxcarbamazepina puede remplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones. (Del registro)

Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad: durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal®.

Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal®, se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo. Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con trileptal®. También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica.

En general, trileptal debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad. - efectos dermatológicos: en muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal®. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal® tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal®.

Si un paciente tratado con Trileptal® presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico. Farmacogenómica: se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del antígeno leucocitario humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos. - asociación con el alelo b*1502 del HLA: estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (ssj/net) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo b*1502 en estos pacientes. La oxcarbazepina y

la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo b*1502 corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo b*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las filipinas y algunas poblaciones malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en corea e india, respectivamente. la frecuencia del alelo b*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. en los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo b*1502 antes de iniciar un tratamiento con trileptal®.

No debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de b*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo b*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de ssj/net en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de b*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de b*1502 o que ya utilizan trileptal®, pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del b*1502. - asociación con el alelo a*3101 del HLA: el alelo a*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculo-papuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas,

asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5-12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de américa del sur (Argentina y Brasil), américa del norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) E india meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones. Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica.

Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. Algunos datos indican que el a*3101 se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave pega y exantemas maculo papulosos. No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo a*3101 en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan trileptal, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculo papuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del a*3101.

Limitación del cribado genético: los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del b*1502 que reciban Trileptal® no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del a*3101 que reciban trileptal® no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculo papulosos y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles -como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la co-medicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica- en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta. - información para los profesionales sanitarios: si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo b*1502 del HLA, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos b*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo a*3101 del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos a*3101 y es negativa si no se detecta ninguno. Riesgo de agravamiento de las convulsiones: se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®.

Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®. - hiponatremia: se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/l, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido). En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica.

Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con trileptal®, debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con trileptal®, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio. Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardiaca o insuficiencia cardiaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardiaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio.

La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculo - ventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa. - hipotiroidismo: el hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal®, especialmente en los menores de dos años de edad se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes

pediátricos durante el tratamiento. - función hepática: se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente.

Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal®. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave. Función renal: en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal®, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis. - efectos hemáticos: desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con trileptal.

Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, co-medicación), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante. - trastornos óseos: riesgo de trastorno 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.- ideas de suicidio y conductas suicidas: se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

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 de información clínica para renovación de registro sanitario
- Evaluación de Estudios Farmacocinéticos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es de mas de 5 años, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe

demostrar que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del mismo que puedan alterar el proceso farmacocinético

3.2.3 LANSOPRAZOL 30 mg

Expediente : 20093574
Radicado : 2015067478
Fecha : 2015/06/036
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited, Hyderabad, India

Composición: Cápsulas de Liberación Retardada contiene lansoprazol 30 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de Liberación Retardada

Indicaciones: Reflujo gastroesofágico (RGE): tratamiento sintomático a corto plazo del RGE: las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento de la pirosis y otros síntomas asociados con RGE. Tratamiento a corto plazo de la esofagitis erosiva: las cápsulas de lansoprazol de liberación lenta están indicadas en el tratamiento (cuatro a ocho semanas) curativo y sintomático de la esofagitis por reflujo. RGE pediátrico (esofagitis erosiva y no erosiva) 1- 17 años: lansoprazol está indicado en el tratamiento del RGE erosivo y no erosivo en pacientes pediátricos, de 1 a 17 años de edad. El período de tratamiento no se extiende por más de 12 semanas en niños de 1 a 11 años y 8 semanas en adolescentes de 12 a 17 años de edad. Teniendo en cuenta la falta de datos clínicos, el tratamiento en niños no debe exceder (o se recomienda que no exceda) de 12 semanas.

Esofagitis por reflujo resistente al tratamiento, incluyendo pacientes con esófago de Barrett las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (cuatro a ocho semanas), curativo y sintomático de la esofagitis por reflujo (incluyendo pacientes con esófago de Barrett) que no responde a un curso terapéutico adecuado con antagonistas de los receptores h2 de la histamina. Mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva por reflujo: las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva por reflujo.

Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses. Tratamiento de la úlcera duodenal: las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (dos a cuatro semanas), curativo y sintomático de la úlcera

duodenal. Tratamiento de la úlcera duodenal asociada con infección por h. Pylori lansoprazol, en conjunción con claritromicina más amoxicilina, está indicado en la erradicación del h. Pylori, lo cual conduce a reducción de las recidivas de úlcera duodenal. La terapia doble con lansoprazol y claritromicina también está indicada en la erradicación del h. Pylori, lo cual conduce a reducción de las recidivas de úlcera duodenal. La supresión del ácido gástrico puede incrementar el efecto de los antimicrobianos en la erradicación del Helicobacter Pylori (H. Pylori). Mantenimiento de la curación de la úlcera duodenal las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento de mantenimiento de las úlceras duodenales curadas.

Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses tratamiento de la úlcera gástrica: las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (cuatro a ocho semanas), curativo y sintomático, de la úlcera gástrica. Mantenimiento de la curación de la úlcera gástrica las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada también están indicadas en el tratamiento de mantenimiento de las úlceras gástricas curadas. Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses. Tratamiento y profilaxis de la úlcera gástrica inducida por aines: las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento y profilaxis de úlceras gástricas inducidas por aines en los pacientes bajo terapia continúa de antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e hipersecretores no SZE: las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a largo plazo de pacientes con SZE e hipersecretores no-SZE. Los datos clínicos reportados hasta la fecha indican que lansoprazol fue seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con este trastorno hasta por 2.6 años (De la solicitud)

Contraindicaciones: Lansoprazol está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación, embarazo, lactancia, menores de un año, úlcera gástrica de origen neoplásico o sin diagnóstico definido. Lansoprazol no debe ser co-administrado con atazanavir ya que el uso concomitante puede producir una reducción significante en la exposición del atazanavir. (Acta 12/2012). (De la solicitud).

Advertencias y Precauciones: Malignidad gástrica: La respuesta sintomática al tratamiento con lansoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica. Fracturas óseas: Varios estudios observacionales publicados sugieren que los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) pueden estar asociados con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas de cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura fue mayor en los pacientes que recibieron altas dosis, definidas como dosis diarias múltiples y tratamiento de largo plazo con IBP (un año o más). Los pacientes deben utilizar la dosis

más baja y la menor duración de la terapia de IBP, adecuada para la enfermedad que padecen. Pacientes con riesgo de fracturas osteoporóticas deben ser manejados de acuerdo a las pautas de tratamiento establecidas.

Hipomagnesemia: La Hipomagnesemia, sintomática y asintomática, ha sido raramente reportada en pacientes tratados con IBP al menos durante tres meses, en la mayoría de los casos después de un año de terapia. Los eventos adversos graves incluyen tétano, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento para la hipomagnesemia requirió reemplazo de magnesio e interrupción de la terapia con IBP. Para los pacientes que se espera estén en tratamiento prolongado o que toman IBP con medicamentos como la digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos de ASA como furosemida, torasemida, bumetanida y ácido etacrínico o Tiazídicos como clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona), los profesionales de la salud deben considerar el monitoreo de los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y controlar los niveles periódicamente. Se requiere de atención inmediata si se experimentan síntomas como frecuencia o ritmo cardíaco anormal, o síntomas tales como palpitaciones rápidas, palpitaciones, espasmos musculares, temblores o convulsiones mientras toma un medicamento IBP. En los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento

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 Lansoprazol 30mg Capsula de Liberación Retardada
- 2- Conceder la aprobación de los estudios in vitro (perfiles de disolución comparativa) para el medicamento Lansoprazol 15mg Cápsula de Liberación Retardada) teniendo en cuenta que este medicamento 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 Lansoprazol 30mg Liberación Retardada, el cual cuenta con el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia._Evaluación de Estudios Farmacocinéticos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos y continuar con el proceso de renovación para el producto de la referencia.

3.2.4 ARMOTRAZ®

Expediente : 20093868
Radicado : 2015071092
Fecha : 2015/06/04
Interesado : Raman Wattamwar
Fabricante : Cipla LTD. Verna Salcete, GOA

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene: anastrozool 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento ayudante en cáncer de seno invasivo temprano, con receptores hormonales positivos en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento ayudante en cáncer de seno invasivo temprano, con receptores hormonales positivos, en mujeres postmenopáusicas que han recibido durante 2 o 3 años tratamiento coadyuvante con tamoxifen

Contraindicaciones:

Las tabletas de armotraz están contraindicadas en:

- Mujeres embarazadas o lactantes
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al Anastrozol o alguno 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:

- Evaluación de Estudios Farmacocinéticos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es del año 2006, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del mismo que puedan alterar el proceso farmacocinético

3.2.5 PREGABALINA 300 mg

Expediente : 20094121
Radicado : 2015074053
Fecha : 2015/06/02
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero LABS Limited - INDIA

Composición: Cada capsula contiene Pregabalina 300 mg

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG)

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

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 de Estudios Farmacocinéticos:

- Conceder la aprobación de los Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento Pregabalina 300mg Cápsulas.
- Conceder la aprobación de los estudios in vitro (perfiles de disolución comparativa) para el medicamento Pregabalina 75mg y 150mg 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 Pregabalina 300mg, 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 in vivo presentado frente al comparador Lyrica de Pfizer S.A.S. para la concentración de 300mg y los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 75mg y 150mg

3.2.6 PREGABALINA 25 mg

Expediente : 20094117
Radicado : 2015074029
Fecha : 2015/06/11
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited, Unidad III – Hyderabad – India

Composición: cada capsula contiene Pregabalina 25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

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

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 de Estudios Farmacocinéticos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo presentado frente al comparador Lyrica de Pfizer S.A.S 25 mg

3.2.7 BRIOBALYN®

Expediente : 20083493
Radicado : 2015075986
Fecha : 2015/06/17
Interesado : Rimsa Colombia S.A.S
Fabricante : Representaciones e investigaciones Médicas S.A. de C.V

Composición: Cada capsula contiene Pregabalina 75 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuro-psiquiatricos y comportamiento de ideación suicida.

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 de Estudios Farmacocinéticos

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 a pH 6,8 y 7,4 ya que solo se adjuntaron a pH gástrico

3.2.8 PREGABALIN 150 mg CÁPSULA BRIOBALYN

Expediente : 20083494
Radicado : 2015075554
Fecha : 2015/06/16
Interesado : Rimsa Colombia S.A.S
Fabricante : Representaciones e investigaciones Médicas S.A. de C.V

Composición: Cada capsula contiene pregabalina 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).(De la solicitud)
Contraindicaciones: Trastornos neuro-psiquiatricos y comportamiento de ideación suicida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Trastornos neuro-psiquiatricos y comportamiento de ideación suicida.

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 de Estudios Farmacocinéticos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo presentado frente al comparador Lyrica de Pfizer de 150 mg.

3.2.9. DEPOTRIM® INYECTABLE

Expediente : 19997397
Radicado : 2013151008/2012138714
Fecha : 2013/12/18
Fecha CR : 2015/04/20
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada ampolleta de 3mL de suspensión inyectable contiene medroxiprogesterona acetato 150 mg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Anovulatorio y tratamiento de endometriosis.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento. Tromboembolismo, hemorragias vaginales o del tracto urinario no diagnosticadas. Embarazo. Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2013008672 generado por el grupo de registros.

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

3.2.10. CLENOX ®

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050
Radicado : 2015029532
Fecha : 11/03/2015
Interesado : Procaps S.A

Composición:
Cada jeringa prellenada x 0,4mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica
Cada jeringa prellenada x 0,2mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica
Cada jeringa prellenada x 0,6mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica
Cada jeringa prellenada x 0,8mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica a la heparina estándar u otras heparinas de bajo peso molecular. Desórdenes hemorrágicos mayores y condiciones de alto riesgo de hemorragia no controlada, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico reciente. pacientes con desordenes hemorrágicos agudos o potenciales incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocineticos de los productos Clenox®

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para demostrar la seguridad y eficacia del producto de la referencia, teniendo en cuenta que es una heparina de bajo peso molecular, se debe incluir la caracterización fisicoquímica completa del ingrediente activo, incluyendo, entre otros, propiedades fisicoquímicas del producto test frente al producto de referencia, equivalencia entre bloques disacárido, mapeo de fragmentos y secuencia de las especies de oligosacáridos, caracterización de la heparina utilizada como como materia prima y proceso completo de obtención (despolimerización), caracterización biológica y bioquímica y equivalencia en el perfil farmacodinámico in vivo, endotoxinas bacterianas. Adicionalmente, debe incluir la determinación de impurezas y riesgo de inmunogenicidad, generado por la interacción de la heparina de bajo peso molecular con el factor PF4, y en concordancia con las guías que se generen para Inmunogenicidad.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1 VENOFER® INYECTABLE

Expediente : 13358
Radicado : 2015072372
Fecha : 2015/06/09
Interesado : Farma de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de 5 mL contiene hierro sacarato (hierro iii-complejo de hidroxido sucrosa) equivalente a hierro 100 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Anemia por deficiencia de hierro en pacientes en los cuales no es posible la administración oral.

Contraindicaciones: Los compuestos de hierro no deben ser administrados a pacientes que han recibido transfusiones sanguíneas repetidas o a pacientes con anemia no producida por deficiencia de hierro. No debe administrarse concomitantemente hierro oral con hierro parenteral.

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
- Inserto versión SPC-YA539/CO/E02 T ES01

Nuevas Indicaciones: donde hay una necesidad clínica de una suplementación rápida de hierro.

- En paciente que no pueden tolerar el tratamiento con hierro por vía oral o que son incumplidores.

Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal activa)

Quedando de la siguiente manera:

Anemia por deficiencia de hierro en pacientes en los cuales no es posible la administración oral y donde hay una necesidad clínica de una suplementación rápida de hierro.

- En paciente que no pueden tolerar el tratamiento con hierro por vía oral o que son incumplidores.

Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal activa)

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:

- Donde hay una necesidad clínica de una suplementación rápida de hierro.
- En paciente que no pueden tolerar el tratamiento con hierro por vía oral o que son incumplidores.
- Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal activa).

Por último, la Sala considera que el interesado debe incluir en las Precauciones: No administrarse en el primer trimestre de embarazo y con precaución en

segundo y tercer trimestre de acuerdo a criterio médico y ajustar el inserto a lo anterior.

3.3.2 SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 2015074489
Fecha : 2015/06/12
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos $1^{1,2}$, $5^{1,2}$, $6B^{1,2}$, $7F^{1,2}$, $9V^{1,2}$, $14^{1,2}$ y $23F^{1,2}$, y 3 microgramos de los serotipos $4^{1,2}$, $18C^{1,3}$ y $19F^{1,4}$

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: inmunización activa de lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F Y 23 F de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis , meningitis, neumonía , bacteremia y otitis media aguda).

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

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
- Información para prescribir e inserto GDS013/IPI014 (24-Feb-2015)

Nuevas Indicaciones:

Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y el serotipo con reacción cruzada 19A de la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda).

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**
- **Información para prescribir e inserto GDS013/IPI014 (24-Feb-2015)**

Nuevas Indicaciones:

Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y el serotipo con reacción cruzada 19A de la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda).

3.3.3 ZINFORO® 600 mg

Expediente : 20039626
Radicado : 2015078056
Fecha : 2015/06/19
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: cada vial con Polvo para infusión intravenosa Ceftarolina fosamilo 600 mg

Forma farmacéutica: Polvo para infusión intravenosa

Indicaciones: Zinforo® está indicado en adultos (= 18 años de edad) para el tratamiento de las siguientes infecciones.
· Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando.
· Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.
Hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. reacción anafiláctica) a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenemos).

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
- Inserto Doc ID-000108686 Versión 6.0, Fecha de revisión del texto: 30 Marzo 2015
- IPP Clave 2-2015, fecha de preparación de la versión Junio de 2015

Nuevas Indicaciones: Zinforo® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:
- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando
- Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.

Zinforo® está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 meses.

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**
- **Inserto Doc ID-000108686 Versión 6.0, Fecha de revisión del texto: 30 Marzo 2015**
- **IPP Clave 2-2015, fecha de preparación de la versión Junio de 2015**

Nuevas Indicaciones: Zinforo® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:
- **Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando**
- **Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.**

Zinforo® está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 meses.

3.3.4 PROTOS 2 g

Expediente : 19960555
Radicado : 2014065044
Fecha : 30/05/2014

Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada sobre de 4 g contiene 2000 mg de ranelato de estroncio anhidro s12911-2m* equivalente a 2,632 g de ranelato de estroncio

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fractura.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Episodios de trombo embolismó venoso (tev) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. A recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama. Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro vascular. Hipertensión arterial no controlada.

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
- Actualización de los datos de seguridad (advertencias y precauciones especiales para su uso, Reacciones adversas)
- Aprobación del inserto versión 04.2014
- Aprobación de la información para prescribir versión 04.2014

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis severa:

- En mujeres posmenopáusicas
- En hombre adultos

Con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento dela osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia. En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

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

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis severa:

- **En mujeres posmenopáusicas**
- **En hombre adultos**

Con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia. En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cardiopatía isquémica:
En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con Protelos en comparación con placebo.
Los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo cardiovascular antes de comenzar el tratamiento.
Los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente tras una cuidadosa consideración.
Durante el tratamiento con Protelos, se deben evaluar estos riesgos cardiovasculares periódicamente, generalmente cada 6-12 meses.
El tratamiento debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o si la hipertensión arterial no está controlada.

Tromboembolia venosa:
En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar. Se ignora la causa de este hallazgo. Protelos

está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.
Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe revaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con Protelos.

Se debe interrumpir el tratamiento con Protelos tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con PROTELOS debe interrumpirse.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:
Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de Protelos si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. De acuerdo con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con Protelos por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se considerará de manera individual.

Reacciones cutáneas:
Con el uso de Protelos se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3-6 semanas para DRESS.
Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Protelos.

Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El

desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con Protelos y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.
Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de Protelos, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con Protelos en este paciente.
Se ha notificado una mayor incidencia, aunque todavía rara, de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones cutáneas, SSJ o NET en pacientes de origen asiático.

Interacción con pruebas analíticas:
El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

Excipientes:
Protelos contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Protelos se ha investigado en ensayos clínicos donde intervinieron casi 8.000 participantes. La seguridad a largo plazo se ha evaluado en estudios de fase III entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio (n=3.352) o placebo (n=3.317) a lo largo de 60 meses, como máximo. La media de edad en el momento de la inclusión era de 75 años y el 23% de las pacientes reclutadas tenía entre 80 y 100 años.

En un análisis de datos agrupados de estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas, las reacciones adversas más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general, aparecieron al comienzo del tratamiento sin que luego se apreciaran grandes diferencias entre los grupos. La retirada del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas.
No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Tabla de reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio. Las reacciones adversas, se enumeran a continuación empleando la convención siguiente: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
	Raras	Insuficiencia de la médula ósea#
		Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Poco frecuentes	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
		Trastornos de la consciencia
		Pérdida de memoria
		Mareo
		Parestesia
	Poco frecuentes	Crisis convulsivas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolia venosa (TEV)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hiperreactividad bronquial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
		Diarrea y Heces blandas
		Vómitos
		Dolor abdominal
		Dolor gastrointestinal
		Reflujo gastroesofágico
		Dispepsia
		Estreñimiento

		Flatulencia
	Poco frecuentes	Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)
		Xerostomía
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis
	Poco frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema) §
	Frecuentes	Eccema
	Poco frecuentes	Dermatitis
		Alopecia
	Raras	Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) #
	Muy raras	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxicac* #
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades)§
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema periférico
	Poco frecuentes	Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
		Malestar general
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK) [a]

§ La frecuencia en los Ensayos Clínicos fue similar en el grupo tratado con ranelato de estroncio y en grupo placebo.
*** Notificadas como raras en los países asiáticos**
 # Para reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos, el límite superior del intervalo de confianza del 95% no es mayor que el 3/X con X representando el tamaño de la muestra total obtenida de la suma de todos los ensayos clínicos y estudios.
[a] Fracción musculoesquelética >3 veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los casos, estos valores revirtieron espontáneamente a la normalidad sin modificar el tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
Tromboembolia venosa:

En los estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) observada a lo largo de 5 años se aproximó a 0,7%; el riesgo relativo para los pacientes tratados con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]).

Infarto de miocardio:
En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con ranelato de estroncio en comparación con placebo (1,7% versus 1,1%), con un riesgo relativo de 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 04.2014 y la información para prescribir versión 04.2014, para el producto de la referencia.

3.3.5. NEUROBION® DC 10000

Expediente : 20039245
Radicado : 2014114149/ 2015041062
Fecha : 2014/09/09 - 07/04/2015
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 2 mL contiene:

Solución 1: Tiamina clorhidrato 100 mg
Solución 1: Piridoxina clorhidrato 100 mg
Solución 2: Cianocobalamina 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antineurítico.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2015003960 generado por concepto del Acta No. 24 de 2014, numeral 3.3.5, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica, para el producto de la referencia.

-Modificación de Indicaciones:

Neurobion DC 10000: Antineuritico, coadyuvante en analgesia
Neurobion Inyectable: Neuropatías secundarias a deficiencia de Vitaminas B1, B6 y B12 y coadyuvante en analgesia.

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 la información clínica presentada es insuficiente e inadecuada en metodología y casuística para sustentar la utilidad en el manejo del dolor de cualquier etiología.

La Sala insiste en que si bien puede existir una relación entre la vitamina del complejo B y el dolor generado por las neuropatías secundarias a deficiencias de ellas, esto no las convierte en analgésicos per se y no hay estudios clínicos robustos que lo demuestren.

3.3.6. AGGLAD OFTENO®

Expediente : 19924045
Radicado : 2015034889-2015051209
Fecha : 2015/03/20-2015/04/24
Interesado : Laboratorios Sophia de Colombia LTDA
Fabricante : Laboratorios Sophia S.A de C.V

Composición: cada mL de solución oftálmica contiene tartrato de brimonidina 2mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Para el tratamiento de la presión intraocular postoperatoria en pacientes sometidos a trabeculoplastia laser.

Contraindicaciones: En cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa, ya que el tartrato de brimonidina tiene efectos mínimos sobre la presión arterial y la hemodinámica cardiopulmonar. No deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión 01–2014 / IPP Versión 01- 2014

Nuevas Indicaciones:

El tartrato de brimonidina es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular de pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular. El tartrato de brimonidina es un agonista alfa selectivo, al reducir la presión intraocular es similar al timolol al 0.5% y superior al betaxolol al 0.25%. Cuando se utiliza en combinación con fármacos beta-bloqueadores, tiene efecto hipotensor similar al de la pilocarpina. Es eficaz en la prevención del aumento de la presión intraocular que se desarrolla después de cirugía ocular, iridotomía y trabeculoplastía con láser de argón

Nuevas Contradicciones: El tartrato de brimonidina está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa.

El tartrato de brimonidina no deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO."

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

interesado debe retirar de la indicación lo relacionado con la referencia comparativa con otros productos, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

El tartrato de brimonidina es un medicamento indicado para la disminución a largo plazo de la presión intraocular de pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular. Cuando se utiliza en combinación con fármacos beta-bloqueadores, tiene efecto hipotensor similar al de la pilocarpina. Es eficaz en la prevención del aumento de la presión intraocular que se desarrolla después de cirugía ocular, iridotomía y trabeculoplastía con láser de argón

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las contraindicaciones propuestas, así:

Nuevas Contradicciones: El tartrato de brimonidina está contraindicado en cualquier caso de alergia conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Los pacientes con alergia conocida a la apraclonidina en general no desarrollan una respuesta alérgica temprana luego de la administración de brimonidina. El uso de brimonidina no está contraindicado en casos de enfermedad cardiopulmonar, aunque deberá usarse con precaución en sujetos con enfermedad cardiovascular severa.

El tartrato de brimonidina no deberá administrarse a sujetos que estén recibiendo fármacos inhibidores de la MAO.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, deben ajustarse a las indicaciones aprobadas.

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

Expediente : 19956000/19956001
Radicado : 2014102160/2014102156/2015025082/2015023763
Fecha : 2015/03/03 – se entrego el 2015/05/27
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:
Cada vial contiene bevacizumab 100 mg
Cada vial contiene bevacizumab 400 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Avastin concentrado para solución para infusión 100 mg / 4mL

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).
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.
Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
Avastin® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario avanzado (international federation of gynecology and obstetrics) (figo) IV.

- Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL

·Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
·Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).
·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.
·Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central, hipersensibilidad conocida a:
- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

El interesado presenta respuesta al requerimiento hecho por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 21 de

2014, numeral 3.3.2 para la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Nuevas Indicaciones: Adicional a las aprobadas
-Información para prescribir e inserto Marzo 2014

Nuevas Indicaciones: Adicional a las aprobadas

"Avastin (Bevacizumab) en asociación con Quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más Paclitaxel o Topotecán mas Paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico"
- Información para prescribir e inserto Marzo 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación propuesta para el producto de la referencia por cuanto si bien hay diferencias en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (3.7 meses), el balance riesgo beneficio no es favorable teniendo en cuenta los eventos adversos potencialmente serios y consecuentemente su impacto en calidad de vida.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1 TASIGNA® 150 mg CAPSULAS
TASIGNA® 200 mg CAPSULAS

Expediente : 19988218
Radicado : 2015064951-2014139599
Fecha : 2015/05/25
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula contiene nilotinib clorhidrato monohidratado 165,45 mg equivalente a nilotinib base anhidra 150 mg
Cada cápsula contiene nilotinib clorhidrato monohidratado 220,6 mg equivalente a nilotinib base anhidra 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento de la fase crónica y acelerada de la leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma filadelfia (PH positivo), en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluya imatinib.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad comprobada al nilotinib o cualquiera de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el interesado da respuesta a lo solicitado en el acta 02 de 2015 numeral 3.4.2 en lo que se refiere a la declaración sucinta para el producto de la referencia, donde se solicitó:

- Información Sucinta (BSS)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información Sucinta (BSS) radicada bajo número 2015064951, para los productos de la referencia.

3.4.2 VOTRIENT® 200mg
VOTRIENT® 400mg

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 2015065592 - 2015065590
Fecha : 2015/06/09
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada tableta contiene: pazopanib 200mg
Cada tableta contiene: pazopanib 400mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Votrient® está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.
Sarcoma de tejidos blandos (STS)
Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de fase III excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) O STS adipocítico.

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

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

- Modificación de Advertencias , Precauciones e Interacciones
- Inserto e información para prescribir versión GDS13/IPI13 del 15 de Enero de 2015

Nuevas Precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos: Durante la utilización de Votrient se han registrado casos de insuficiencia hepática (incluyendo decesos). En estudios clínicos realizados con Votrient, se observó un incremento en los niveles de transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y bilirrubina. En la mayoría de los casos se han reportado elevaciones aisladas en los niveles de ALT y AST, sin incrementos concomitantes en los niveles de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar niveles de ALT > 3 X ULN. La amplia mayoría (más *de* 90–%) de todas las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrieron durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en el Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3 (NCI CTCAE).

Vigile las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con VOTRIENT, y a las semanas 3, 5, 7 y 9. De ahí en adelante, monitoree al mes 3 y al mes 4, y cuando esté indicado clínicamente. Posteriormente al mes 4 se debe continuar con una vigilancia periódica.
Se proporcionan las siguientes directrices para pacientes con valores iniciales (basales) de bilirrubina total ≤ 1.5 X ULN y AST y ALT ≤ 2 X ULN.

Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre 3 X ULN y ≦8 X ULN podrían continuar el tratamiento con VOTRIENT bajo una vigilancia semanal de la función hepática, hasta que los niveles de ALT vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen al nivel inicial basal.

Los pacientes con niveles de ALT de > 8 X ULN deben interrumpir su tratamiento con Votrient hasta que sus niveles vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen a la línea basal. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Votrient excede el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroduzca el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y mida las pruebas hepáticas en suero de manera semanal durante 8 semanas. Después de la reintroducción de Votrient, si se vuelven a presentar elevaciones en los niveles de ALT de > 3 X ULN, entonces se deberá descontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient.

Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de > 3 X ULN de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubina > 2 X ULN, se deberá descontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient. Se debe monitorear a los pacientes hasta que regresen al Grado 1 (NCI CTCAE) o inicial (basal). El pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede presentarse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. En pacientes que sólo tengan una hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert confirmado o presuntivo y elevación de ALT de > 3 X ULN, debe administrarse según las recomendaciones establecidas para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de experimentar elevaciones de ALT, por lo cual debe realizarse con precaución y con monitoreo estrecho.

Además de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de Votrient una vez al día, y mediante la reducción de la dosis inicial a 200 mg por día en pacientes con insuficiencia moderada, no se han establecido otros lineamientos para modificar la dosis con base en los resultados de las pruebas de función hepática en suero durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.

Hipertensión:

En estudios clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient, se deberá controlar adecuadamente la presión arterial. Se debe vigilar a los pacientes para controlar su hipertensión temprano después del inicio del tratamiento (no más de una semana después de iniciar Votrient) y en forma frecuente para asegurar el control de la presión arterial; en cuyo caso, deben ser tratados tempranamente con una combinación de terapia antihipertensiva estándar y reducción o suspensión de Votrient de acuerdo a la

clínica. La hipertensión (presión sanguínea sistólica ≥ 150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mm Hg) se presenta de manera temprana en el ciclo de tratamiento *con Votrient* (*aproximadamente el 40* % de los casos ocurre por el Día 9 y aproximadamente el *90* % de los casos ocurrió en las primeras 18 semanas). Se debe suspender el tratamiento con Votrient si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción en la dosis de Votrient.

Síndrome encefalopatía reversible posterior (PRES por sus siglas en inglés) / Síndrome leuco-encefalopatía posterior reversible (RPLS por sus siglas en inglés): se ha reportado PRES/RPLS en asociación con Votrient. PRES/RPLS se pueden presentar con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, y pueden ser fatales. Descontinuar permanentemente Votrient in pacientes que desarrollen PRES/RPLS.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI, por sus siglas en inglés)/Neumonitis: EPI, la cual puede ser fatal, ha sido reportada en asociación con Votrient. Vigilar a los pacientes en cuanto a síntomas pulmonares que indiquen la presencia de EPI /neumonitis y descontinuar el uso de Votrient en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

Disfunción cardiaca:

En ensayos clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de disfunción cardiaca tales como insuficiencia cardiaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés). En un estudio aleatorizado de CCR con Votrient comparado con Sunitinib, realizado en sujetos que tenían mediciones de LVEF basales y de seguimiento, se observó disfunción miocárdica en 13% (47/362) de los sujetos en el brazo de Votrient, en comparación con 11% (42/369) de los sujetos en el brazo de Sunitinib. Se observó insuficiencia cardiaca congestiva en 0.5% de los sujetos en cada brazo de tratamiento. En el estudio clínico en fase III de STS, se reportó insuficiencia cardiaca congestiva en 3 de los 240-sujetos (1%).

En este estudio se detectaron disminuciones en LVEF en los sujetos que tuvieron una medición posterior al inicio del tratamiento en el 11% de los sujetos (16/142) en el brazo de Votrient en comparación con el 5% (2/40) en el brazo de placebo. Catorce de los 16 sujetos en el brazo de Votrient tuvieron hipertensión concurrente, la cual pudo haber empeorado la disfunción cardiaca en los pacientes en riesgo (p.ej., aquéllos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la poscarga cardiaca.

La presión sanguínea debe monitorearse y manejarse de inmediato utilizando una combinación de tratamiento anti-hipertensivo y modificación de dosis de Votrient (interrupción y re-inicio a una dosis reducida con base en el juicio clínico). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardiaca.

Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT, o en aquellos con cardiopatías preexistentes pertinentes. Al utilizar VOTRIENT, se recomienda monitoreo inicial (basal) periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Eventos trombóticos arteriales:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que se encuentren en mayor riesgo de eventos trombóticos o que hayan tenido un evento dentro de los últimos 6 meses. Se debe tomar una decisión sobre el tratamiento con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo de cada paciente.

Eventos tromboembólicos venosos:

En estudios clínicos con Votrient, han ocurrido eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. La incidencia fue mayor en la población con STS (5%) que en la población con RCC (2%).

Microangiopatía trombosa:

Se ha reportado microangiopatía trombosa (TMA por sus siglas en Inglés) en estudios clínicos de Votrient usado en monoterapia, en combinación con Bevacizumab, y en combinación con Topotecan. Descontinuar permanentemente Votrient en pacientes desarrollando TMA. Se ha observado reversión de TMA después de la descontinuación del tratamiento. Votrient no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Votrient en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal (GI) .Se han presentado eventos de perforación fatales. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que estén en riesgo de desarrollar fístula o perforación GI.

Cicatrización de heridas:

No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de Votrient en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) podrían afectar la cicatrización de heridas, se debe suspender el tratamiento con Votrient cuando menos 7 días antes de las cirugías programadas. La decisión de reiniciar el tratamiento con Votrient después de la cirugía deberá estar sustentada en el juicio clínico de una cicatrización adecuada de las heridas. Se debe suspender el tratamiento con Votrient en pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de hipotiroidismo. Se recomienda una vigilancia proactiva de las pruebas de función tiroidea.

Proteinuria: En estudios clínicos con Votrient se ha reportado proteinuria. Se recomienda realizar análisis de orina iniciales (basales) y periódicos durante el tratamiento y se debe monitorear a los pacientes si la proteinuria empeora. Se debe descontinuar el uso de Votrient si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Infecciones: Se han reportado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con un desenlace fatal.

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos: Los estudios clínicos de Votrient en combinación con Pemetrexed (cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)) y Lapatinib (cáncer cérvico-uterino) terminaron de forma temprana debido a preocupaciones con respecto al aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y efectiva con estos regímenes. Votrient no está indicado para su uso en combinación con otros agentes.

Toxicidad animal juvenil: Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar gravemente el crecimiento y maduración orgánica durante el desarrollo post-natal temprano, Votrient no debe administrarse a pacientes humanos menores de 2 años de edad.

Embarazo: Estudios preclínicos realizados en animales han demostrado la existencia de toxicidad en la reproducción.

Si se utiliza Votrient durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con Votrient, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial de procreación que eviten embarazarse mientras reciben tratamiento con Votrient.

Interacciones: Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4~~,~~ o P-glucoproteína (P-gp) *o proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)* debido al riesgo de aumento de la exposición a pazopanib. Debe tenerse en cuenta la selección de productos medicinales concomitantes con mínimo o sin potencial para inhibir CYP3A4~~,~~ P- gp *o BCRP*.

Interacciones

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas 3A4 del citocromo P450

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo del pazopanib en microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por la isoenzima CYP3A4, con menores contribuciones de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores y los inductores de la CYP3A4 pueden alterar el metabolismo del pazopanib.

Inhibidores de la CYP3A4, P-gp, BCRP por sus siglas en inglés: Pazopanib es un substrato para CYP3A4, P-gp y BCRP

La administración concomitante de Votrient (400 mg una vez al día) con el inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, resultó en un 66 % y 45 % de aumento del AUC $_{(0-24)}$ y C_{max}, respectivamente, de pazopanib, en comparación con la administración de Votrient solo (400 mg una vez al día por 7 días). La C_{max} y el AUC de pazopanib aumentaron menos cuando se administraron aumentos proporcionales de dosis de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una dosis reducida de 400 mg Votrient una vez al día en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 resultará, en la mayoría de los pacientes, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de Votrient solo una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una mayor exposición al pazopanib a la observada después de la administración de Votrient solo.

La administración concomitante de Votrient con otros potentes inhibidores de la familia de isoenzimas CYP3A4 (p.ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) podría incrementar las concentraciones de pazopanib. El jugo de toronja también podría incrementar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1500 mg de lapatinib, un sustrato y débil inhibidor de la CYP3A4, Pgp y BCRP, con 800 mg de Votrient, produjo un incremento de aproximadamente 50 % a 60 % en los valores medios de AUC $_{(0-24)}$ y C_{max} de pazopanib, en comparación con la administración de 800 mg de Votrient solo. La administración concomitante de VOTRIENT con algún inhibidor de la CYP3A4, PGP, y BCRP, como el lapatinib, producirá un incremento en las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Debe evitarse el uso concomitante de Votrient con un potente inhibidor de CYP3A4. Si no hay disponible una alternativa medicamente aceptable al inhibidor potente de CYP34A, debe reducirse la dosis de Votrient a 400 mg al día durante la administración concomitante. Debe considerarse reducción adicional de la dosis si se observan eventos adversos posiblemente relacionados con el medicamento.

Se debe evitar la combinación con potentes inhibidores de P-gp O BCRP, o se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alterno con un mínimo o nulo potencial de inhibir la P-gp o BCRP.

Inductores de la CYP3A4: Los inductores de la isoenzima CYP3A4, como la rifampina, son capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se

recomienda seleccionar un medicamento concomitante alterno con un mínimo o nulo potencial de inducción enzimática.

Efectos de Votrient en los sustratos del citocromo CYP

Estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos demostraron que el pazopanib inhibió las enzimas 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 del citocromo CYP. En un análisis in vitro del PXR en humanos, se demostró la existencia de una inducción potencial de la CYP3A4 humana. En estudios de farmacología clínica que hicieron uso de VOTRIENT 800 mg una vez al día, se ha demostrado que VOTRIENT no produce efectos clínicamente pertinentes en el perfil farmacocinético de la cafeína (sustrato sonda de la CYP1A2), warfarina (sustrato sonda de la CYP2C9) u omeprazol (sustrato sonda de la CYP2C19) en pacientes con cáncer.

Votrient produjo un incremento de aproximadamente 30 % en los valores medios de AUC y C_{max} del midazolam (sustrato sonda de la CYP3A4), así como un aumento de 33% a 64% en la relación de concentraciones de dextrometorfano a dextrorfano en orina, después de la administración oral de dextrometorfano (sustrato sonda de la CYP2D6). La coadministración de Votrient 800 mg una vez al día y paclitaxel 80 mg/m^2 (sustrato de la CYP3A4 y CYP2C8) una vez a la semana produjo un incremento medio de 26 % y 31 % en los valores de AUC and C_{max} de paclitaxel, respectivamente.

Efectos de Votrient sobre otras enzimas y los transportadores

Estudios in vitro también han demostrado que el pazopanib es un potente inhibidor del UGT1A1 y OATP1B1 con IC_{50} de 1.2 y 0.79 μM, respectivamente. El pazopanib puede aumentar las concentraciones de fármacos eliminados principalmente mediante UGT1A1 y OATP1B1.

Efecto del uso concomitante de Votrient y simvastatina

El uso concomitante de Votrient y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT. En los estudios de monoterapia con Votrient, se reportó ALT > 3xuln en 126/895 (14 %) de los pacientes que no utilizaron estatinas, en comparación con 11/41 (27 %) pacientes que presentaban uso concomitante de simvastatina (p = 0.038). Si un paciente que está recibiendo simvastatina concomitante desarrolla elevaciones de ALT, siga los lineamientos para la posología de Votrient y descontinuar simvastatina. No existen suficientes datos para evaluar el riesgo de la administración concomitante de estatinas alternativas y Votrient.

Efecto de los alimentos en Votrient

La administración de Votrient con una comida alta o baja en grasas produce un incremento de 2 veces en los valores de AUC y C_{max}. Por lo tanto, Votrient debe ser administrado cuando menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

Medicinas que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de Votrient con esomeprazol disminuye la bio-disponibilidad de pazopanib en aproximadamente 40% (AUC y C_{max}), y debe evitarse la co-administración de Votrient con medicinas que aumentan el pH gástrico.

Datos Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de Votrient. Esto incluye reportes de caso espontáneos así como eventos adversos serios de estudios en curso, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Infecciones e infestaciones

Poco comunes Infecciones (con o sin neutropenia)

Trastornos de sangre y sistema linfático

Raros : Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos gastrointestinales

Común: Flatulencia

Poco comunes: Pancreatitis

Trastornos Hepatobiliares

Común: Aumento de la Gamma-glutamil transpeptidasa

Trastornos Musculo-esqueléticos y tejido conectivo

Muy común: Artralgia

Poco comunes: Espasmo muscular

Trastornos oculares

Poco comunes: Desprendimiento / desgarro de retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Enfermedad pulmonar intersticial /neumonitis

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 Advertencias , Precauciones e Interacciones**
- **Inserto e información para prescribir versión GDS13/IPI13 del 15 de Enero de 2015**

Nuevas Precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos: Durante la utilización de Votrient se han registrado casos de insuficiencia hepática (incluyendo decesos). En estudios clínicos realizados con Votrient, se observó un incremento en los niveles de transaminasas séricas (ALT, aspartato aminotransferasa [AST]) y bilirrubina. En la mayoría de los casos se han reportado elevaciones aisladas en los niveles de ALT y AST, sin incrementos concomitantes en los niveles de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años de edad pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar niveles de ALT > 3 X ULN. La amplia mayoría (más *de* 9*0*–%) de todas las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrieron durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en el Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3 (NCI CTCAE).

Vigile las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con VOTRIENT, y a las semanas 3, 5, 7 y 9. De ahí en adelante, monitoree al mes 3 y al

mes 4, y cuando esté indicado clínicamente. Posteriormente al mes 4 se debe continuar con una vigilancia periódica.
Se proporcionan las siguientes directrices para pacientes con valores iniciales (basales) de bilirrubina total ≤ 1.5 X ULN y AST y ALT ≤ 2 X ULN.

Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre 3 X ULN y ≤8 X ULN podrían continuar el tratamiento con VOTRIENT bajo una vigilancia semanal de la función hepática, hasta que los niveles de ALT vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen al nivel inicial basal.

Los pacientes con niveles de ALT de > 8 X ULN deben interrumpir su tratamiento con Votrient hasta que sus niveles vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen a la línea basal. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Votrient excede el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroduzca el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y mida las pruebas hepáticas en suero de manera semanal durante 8 semanas. Después de la reintroducción de Votrient, si se vuelven a presentar elevaciones en los niveles de ALT de > 3 X ULN, entonces se deberá descontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient.

Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de > 3 X ULN de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubina > 2 X ULN, se deberá descontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient. Se debe monitorear a los pacientes hasta que regresen al Grado 1 (NCI CTCAE) o inicial (basal). El pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede presentarse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. En pacientes que sólo tengan una hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert confirmado o presuntivo y elevación de ALT de > 3 X ULN, debe administrarse según las recomendaciones establecidas para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de experimentar elevaciones de ALT, por lo cual debe realizarse con precaución y con monitoreo estrecho.

Además de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de Votrient una vez al día, y mediante la reducción de la dosis inicial a 200 mg por día en pacientes con insuficiencia moderada, no se han establecido otros lineamientos para modificar la dosis con base en los resultados

de las pruebas de función hepática en suero durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.

Hipertensión:

En estudios clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient, se deberá controlar adecuadamente la presión arterial. Se debe vigilar a los pacientes para controlar su hipertensión temprano después del inicio del tratamiento (no más de una semana después de iniciar Votrient) y en forma frecuente para asegurar el control de la presión arterial; en cuyo caso, deben ser tratados tempranamente con una combinación de terapia antihipertensiva estándar y reducción o suspensión de Votrient de acuerdo a la clínica. La hipertensión (presión sanguínea sistólica ≥ 150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mm Hg) se presenta de manera temprana en el ciclo de tratamiento *con Votrient* (*aproximadamente el 40* % de los casos ocurre por el Día 9 y aproximadamente el *90* % de los casos ocurrió en las primeras 18 semanas). Se debe suspender el tratamiento con Votrient si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción en la dosis de Votrient.

Síndrome encefalopatía reversible posterior (PRES por sus siglas en inglés) / Síndrome leuco-encefalopatía posterior reversible (RPLS por sus siglas en inglés): se ha reportado PRES/RPLS en asociación con Votrient. PRES/RPLS se pueden presentar con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, y pueden ser fatales. Descontinuar permanentemente Votrient in pacientes que desarrollen PRES/RPLS.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI, por sus siglas en inglés)/Neumonitis: EPI, la cual puede ser fatal, ha sido reportada en asociación con Votrient. Vigilar a los pacientes en cuanto a síntomas pulmonares que indiquen la presencia de EPI /neumonitis y descontinuar el uso de Votrient en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis.

Disfunción cardiaca:

En ensayos clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de disfunción cardiaca tales como insuficiencia cardiaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés). En un estudio

aleatorizado de CCR con Votrient comparado con Sunitinib, realizado en sujetos que tenían mediciones de LVEF basales y de seguimiento, se observó disfunción miocárdica en 13% (47/362) de los sujetos en el brazo de Votrient, en comparación con 11% (42/369) de los sujetos en el brazo de Sunitinib. Se observó insuficiencia cardiaca congestiva en 0.5% de los sujetos en cada brazo de tratamiento. En el estudio clínico en fase III de STS, se reportó insuficiencia cardiaca congestiva en 3 de los 240-sujetos (1%).

En este estudio se detectaron disminuciones en LVEF en los sujetos que tuvieron una medición posterior al inicio del tratamiento en el 11% de los sujetos (16/142) en el brazo de Votrient en comparación con el 5% (2/40) en el brazo de placebo. Catorce de los 16 sujetos en el brazo de Votrient tuvieron hipertensión concurrente, la cual pudo haber empeorado la disfunción cardiaca en los pacientes en riesgo (p.ej., aquéllos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la poscarga cardiaca.

La presión sanguínea debe monitorearse y manejarse de inmediato utilizando una combinación de tratamiento anti-hipertensivo y modificación de dosis de Votrient (interrupción y re-inicio a una dosis reducida con base en el juicio clínico). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardiaca.

Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT, o en aquellos con cardiopatías preexistentes pertinentes. Al utilizar VOTRIENT, se recomienda monitoreo inicial (basal) periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Eventos trombóticos arteriales:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Votrient debe ser usado con

precaución en pacientes que se encuentren en mayor riesgo de eventos trombóticos o que hayan tenido un evento dentro de los últimos 6 meses. Se debe tomar una decisión sobre el tratamiento con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo de cada paciente.

Eventos tromboembólicos venosos:

En estudios clínicos con Votrient, han ocurrido eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. La incidencia fue mayor en la población con STS (5%) que en la población con RCC (2%).

Microangiopatía trombosa:

Se ha reportado microangiopatía trombosa (TMA por sus siglas en Inglés) en estudios clínicos de Votrient usado en monoterapia, en combinación con Bevacizumab, y en combinación con Topotecan. Descontinuar permanentemente Votrient en pacientes desarrollando TMA. Se ha observado reversión de TMA después de la descontinuación del tratamiento. Votrient no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Votrient en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal (GI) .Se han presentado eventos de perforación fatales. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que estén en riesgo de desarrollar fístula o perforación GI.

Cicatrización de heridas:

No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de Votrient en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento

Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) podrían afectar la cicatrización de heridas, se debe suspender el tratamiento con Votrient cuando menos 7 días antes de las cirugías programadas. La decisión de reiniciar el tratamiento con Votrient después de la cirugía deberá estar sustentada en el juicio clínico de una cicatrización adecuada de las heridas. Se debe suspender el tratamiento con Votrient en pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo:

En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de hipotiroidismo. Se recomienda una vigilancia proactiva de las pruebas de función tiroidea.

Proteinuria: En estudios clínicos con Votrient se ha reportado proteinuria. Se recomienda realizar análisis de orina iniciales (basales) y periódicos durante el tratamiento y se debe monitorear a los pacientes si la proteinuria empeora. Se debe descontinuar el uso de Votrient si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Infecciones: Se han reportado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con un desenlace fatal.

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos: Los estudios clínicos de Votrient en combinación con Pemetrexed (cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)) y Lapatinib (cáncer cérvico-uterino) terminaron de forma temprana debido a preocupaciones con respecto al aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y efectiva con estos regímenes. Votrient no está indicado para su uso en combinación con otros agentes.

Toxicidad animal juvenil: Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar gravemente el crecimiento y maduración orgánica durante el desarrollo post-natal temprano, Votrient no debe administrarse a pacientes humanos menores de 2 años de edad.

Embarazo: Estudios preclínicos realizados en animales han demostrado la existencia de toxicidad en la reproducción.

Si se utiliza Votrient durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con Votrient, se debe explicar a la paciente el riesgo

potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial de procreación que eviten embarazarse mientras reciben tratamiento con Votrient.

Interacciones: Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, o P-glucoproteína (P-gp) *o proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)* debido al riesgo de aumento de la exposición a pazopanib. Debe tenerse en cuenta la selección de productos medicinales concomitantes con mínimo o sin potencial para inhibir CYP3A4, P- gp *o BCRP*.

Interacciones

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas 3A4 del citocromo P450

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo del pazopanib en microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por la isoenzima CYP3A4, con menores contribuciones de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores y los inductores de la CYP3A4 pueden alterar el metabolismo del pazopanib.

<u>Inhibidores de la CYP3A4, P-gp, BCRP por sus siglas en inglés:</u> Pazopanib es un substrato para CYP3A4, P-gp y BCRP

La administración concomitante de Votrient (400 mg una vez al día) con el inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, resultó en un 66 % y 45 % de aumento del AUC $_{(0-24)}$ y C_{max}, respectivamente, de pazopanib, en comparación con la administración de Votrient solo (400 mg una vez al día por 7 días). La C_{max} y el AUC de pazopanib aumentaron menos cuando se administraron aumentos proporcionales de dosis de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una dosis reducida de 400 mg Votrient una vez al día en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 resultará, en la mayoría de los pacientes, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de Votrient solo una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una mayor exposición al pazopanib a la observada después de la administración de Votrient solo.

La administración concomitante de Votrient con otros potentes inhibidores de la familia de isoenzimas CYP3A4 (p.ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol)

podría incrementar las concentraciones de pazopanib. El jugo de toronja también podría incrementar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1500 mg de lapatinib, un sustrato y débil inhibidor de la CYP3A4, Pgp y BCRP, con 800 mg de Votrient, produjo un incremento de aproximadamente 50 % a 60 % en los valores medios de AUC $_{(0-24)}$ y C_{max} de pazopanib, en comparación con la administración de 800 mg de Votrient solo. La administración concomitante de VOTRIENT con algún inhibidor de la CYP3A4, PGP, y BCRP, como el lapatinib, producirá un incremento en las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

Debe evitarse el uso concomitante de Votrient con un potente inhibidor de CYP3A4. Si no hay disponible una alternativa medicamente aceptable al inhibidor potente de CYP34A, debe reducirse la dosis de Votrient a 400 mg al día durante la administración concomitante. Debe considerarse reducción adicional de la dosis si se observan eventos adversos posiblemente relacionados con el medicamento.

Se debe evitar la combinación con potentes inhibidores de P-gp O BCRP, o se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alterno con un mínimo o nulo potencial de inhibir la P-gp o BCRP.

Inductores de la CYP3A4: Los inductores de la isoenzima CYP3A4, como la rifampina, son capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alterno con un mínimo o nulo potencial de inducción enzimática.

Efectos de Votrient en los sustratos del citocromo CYP

Estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos demostraron que el pazopanib inhibió las enzimas 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 del citocromo CYP. En un análisis in vitro del PXR en humanos, se demostró la existencia de una inducción potencial de la CYP3A4 humana. En estudios de farmacología clínica que hicieron uso de VOTRIENT 800 mg una vez al día, se ha demostrado que VOTRIENT no produce efectos clínicamente pertinentes en el perfil farmacocinético de la cafeína (sustrato sonda de la CYP1A2), warfarina (sustrato sonda de la CYP2C9) u omeprazol (sustrato sonda de la CYP2C19) en pacientes con cáncer.

Votrient produjo un incremento de aproximadamente 30 % en los valores medios de AUC y C_{max} del midazolam (sustrato sonda de la CYP3A4), así como un

aumento de 33% a 64% en la relación de concentraciones de dextrometorfano a dextrorfano en orina, después de la administración oral de dextrometorfano (sustrato sonda de la CYP2D6). La coadministración de Votrient 800 mg una vez al día y paclitaxel 80 mg/m^2 (sustrato de la CYP3A4 y CYP2C8) una vez a la semana produjo un incremento medio de 26 % y 31 % en los valores de AUC and C_{max} de paclitaxel, respectivamente.

Efectos de Votrient sobre otras enzimas y los transportadores

Estudios in vitro también han demostrado que el pazopanib es un potente inhibidor del UGT1A1 y OATP1B1 con IC_{50} de 1.2 y 0.79 μM, respectivamente. El pazopanib puede aumentar las concentraciones de fármacos eliminados principalmente mediante UGT1A1 y OATP1B1.

Efecto del uso concomitante de Votrient y simvastatina

El uso concomitante de Votrient y simvastatina aumenta la incidencia de elevaciones de ALT. En los estudios de monoterapia con Votrient, se reportó ALT > 3xuln en 126/895 (14 %) de los pacientes que no utilizaron estatinas, en comparación con 11/41 (27 %) pacientes que presentaban uso concomitante de simvastatina (p = 0.038). Si un paciente que está recibiendo simvastatina concomitante desarrolla elevaciones de ALT, siga los lineamientos para la posología de Votrient y descontinuar simvastatina. No existen suficientes datos para evaluar el riesgo de la administración concomitante de estatinas alternativas y Votrient.

Efecto de los alimentos en Votrient

La administración de Votrient con una comida alta o baja en grasas produce un incremento de 2 veces en los valores de AUC y C_{max}. Por lo tanto, Votrient debe ser administrado cuando menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

Medicinas que aumentan el pH gástrico

La administración concomitante de Votrient con esomeprazol disminuye la bio-disponibilidad de pazopanib en aproximadamente 40% (AUC y C_{max}), y debe evitarse la co-administración de Votrient con medicinas que aumentan el pH gástrico.

Datos Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de Votrient. Esto incluye reportes de caso espontáneos así como eventos adversos serios de estudios en curso, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Infecciones e infestaciones

Poco comunes Infecciones (con o sin neutropenia)

Trastornos de sangre y sistema linfático

Raros: Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico.

Trastornos del sistema nervioso:

***Poco comunes:* Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

Trastornos gastrointestinales

Común: Flatulencia

Poco comunes: Pancreatitis

Trastornos Hepatobiliares

Común: Aumento de la Gamma-glutamil transpeptidasa

Trastornos Musculo-esqueléticos y tejido conectivo

Muy común: Artralgia

Poco comunes: Espasmo muscular

Trastornos oculares

Poco comunes: Desprendimiento / desgarro de retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Enfermedad pulmonar intersticial /neumonitis

3.4.3 ESKALIT® SR 450 mg

Expediente : 20020369
Radicado : 2015069359
Fecha : 2015/06/02
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición: Carbonato de litio 450mg/tab

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Profilaxis en la enfermedad maniaco depresiva recurrente y depresión endógena. Tratamiento de episodios agudos de manía e hipomanía (posiblemente en combinación con neurolépticos).

Contraindicaciones: Pacientes con historia previa de hipersensibilidad al litio o a sus excipientes.
Precauciones y advertencias: el litio generalmente no debe ser administrado a pacientes con:- enfermedad renal severa.- enfermedad cardiovascular. - hipotiroidismo no tratado.o imbalance de sodio por deshidratación.o enfermedad de addison.- dieta reducida en sal.

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.
-Inserto versión GDS19 del 30 de marzo de 2015.
-Información para prescribir versión GDS19 del 30 de marzo de 2015.

Nuevas contraindicaciones
Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al litio o a los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Por lo general, no se debe administrar litio a pacientes con:

- enfermedades renales significativas
- enfermedades cardiovasculares
- hipotiroidismo sin tratamiento
- desequilibrio sódico que conduce a deshidratación
- Enfermedad de Addison
- consumo alimenticio bajo en sales

Debido a un aumento en el riesgo de toxicidad ocasionada por la administración de litio. Sin embargo, si la indicación psiquiátrica es potencialmente mortal, y si alguno de los pacientes no exhibe respuesta alguna a otras medidas, entonces es posible emprender el tratamiento con litio con extrema cautela. En estos casos, se debe hospitalizar al paciente y, asimismo, deben determinarse diariamente las concentraciones séricas de litio

Síndrome de Brugada
El litio es un conocido inhibidor de los canales de sodio cardiacos y además puede desenmascarar el síndrome de Brugada. Por esta razón el litio deberia evitarse en pacientes con síndrome de Brugada. Si no hay alternativas terapéuticas y se toma la decisión de usar litio, se debe hacer en un ambiente médico controlado, realizando un ECG al inicio del tratamiento y posteriormente de forma periódica.
Efecto en los riñones
La terapia crónica con litio podría asociarse con una disminución en la capacidad de concentración renal, la cual en algunas ocasiones se presenta como diabetes insípida nefrógena, con poliuria y polidipsia. Aquellos pacientes que presentan los síntomas mencionados anteriormente deben ser tratados cuidadosamente, con el fin de evitar una deshidratación que conlleve a retención de litio y toxicidad ocasionada por este fármaco. Este trastorno suele ser reversible al suspender la terapia con litio.
Después de administrar un tratamiento con litio a largo plazo , se han reportado cambios histológicos (incluyendo nefropatía tubulointersticial). Estos cambios podrían conducir a un deterioro de la función renal. No es claro si estos cambios siempre son reversibles al momento de interrumpir el tratamiento con litio. Es aconsejable vigilar periódicamente la función renal**.**
Se han reportado casos de microquistes, oncocitomas y carcinoma del túbulo renal en pacientes con insuficiencia renal grave a los que se les ha administrado litio durante más de 10 años.

Terapia electroconvulsiva
Se han presentado reportes de un incremento en el riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos (p.ej., delirio, convulsiones prolongadas y confusión) cuando los pacientes bajo tratamiento con litio reciben terapia electroconvulsiva (ECT). Si se indica

clínicamente la combinación de un tratamiento con litio y una ECT, se deberá aplicar con precaución esta última y vigilar estrechamente al paciente.
Terapia de combinación
Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes que reciban neurolépticos de manera concomitante con litio en busca de indicios tempranos de toxicidad neurológica, y suspender inmediatamente el tratamiento si aparecen síntomas. En ocasiones extremadamente raras, la administración concurente de litio con neurolépticos podría ocasionar síndrome encefalopático (caracterizado por delirio, convulsiones o un incremento en la incidencia de síntomas extrapiramidales), los cuales podrían ser similares o iguales a los del síndrome neuroléptico maligno. En algunos casos, el síndrome fue seguido por un daño cerebral irreversible.
Durante el tratamiento con litio, sólo se deben emplear diuréticos si se administran con precaución. Se deben vigilar las concentraciones de litio a intervalos menores de tiempo, realizando ajustes adecuados en la dosificación

Toxicidad
La capacidad de tolerancia al litio es mayor durante la fase de manía aguda y disminuye cuando desaparecen los síntomas maníacos.
La toxicidad del litio se encuentra estrechamente relacionada con las concentraciones séricas de este fármaco, y podría esperarse a concentraciones séricas de litio iguales o superiores a 1.5 mmol/L, aunque en individuos particularmente sensibles, podría producirse a concentraciones terapéuticas convencionales**.** El tratamiento debe suspenderse de inmediato a los primeros signos de toxicidad. Estos incluyen**:**

- Eventos cardiovasculares por ejemplo, prolongación QT/QTc
- Efectos gastrointestinales p.ej., diarrea, vómito y deshidratación
- Efectos neurológicos p.ej., ataxia, temblores, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, hipoactividad o ausencia de reflejos osteotendinosos**,** hiperreflexia, trastornos del habla, confusión, somnolencia y nistagmo.

En raras ocasiones, se ha comunicado insuficiencia renal aguda con toxicidad ocasionada por la administración de litio**.**
En casos severos, se podrían producir convulsiones, coma y muerte.
Reabsorción de sodio y de potasio
Inicialmente, el litio reduce el grado de reabsorción de sodio y de potasio, a través de los túbulos renales, pudiendo conducir a una pérdida de sodio, a pesar de que el grado de excreción de sodio y de potasio regresa a las concentraciones previas al tratamiento al transcurrir una semana de terapia continua.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios y a sus familiares
− Que los pacientes deben contactar a su médico en forma inmediata, si experimentan los signos clínicos característicos de la toxicidad ocasionada por litio.
− Acerca de la necesidad de llevar a cabo un consumo adecuado y constante de agua y sales**.**
− Que la medicación debe tomarse a la hora estipulada. Si se omite una dosis, el paciente debe esperarse hasta la siguiente hora de dosificación programada. No se debe tomar alguna dosis doble como reemplazo de la dosis omitida**.**
Los siguientes factores podrían reducir la depuración renal de litio, precipitando una intoxicación:

− vómito − diarrea − infección intercurrente
− deshidratación
− medicaciones.

Pacientes de Edad Avanzada
El litio debe administrarse con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada, ya que este grupo de edad podría ser especialmente sensible a su toxicidad, debido a la disminución de la función renal y, como consecuencia, de la eliminación por esta vía.
Agravamiento clínico y riesgo de suicidio asociados con depresión o trastorno bipolar
Los pacientes que padecen depresión o trastorno bipolar podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y conductas suicidas (suicidalidad), independientemente si se encuentran o no tomando medicaciones antidepresivas. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos de agravamiento clínico y suicidalidad, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación.
Los pacientes de alto riesgo, como aquellos que tienen antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) sobre la necesidad de vigilar cualquier agravamiento de su trastorno y/o el surgimiento de ideación/conductas suicidas o pensamientos de autoagresión. Asimismo, se les debe indicar que busquen asesoría médica de manera inmediata en caso de presentar estos síntomas.

Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o

el surgimiento de ideación/conducta suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de aparición abrupta o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

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.
-Inserto versión GDS19 del 30 de marzo de 2015.
-Información para prescribir versión GDS19 del 30 de marzo de 2015.

Nuevas contraindicaciones
Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al litio o a los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Por lo general, no se debe administrar litio a pacientes con:
- **enfermedades renales significativas**
- **enfermedades cardiovasculares**
- **hipotiroidismo sin tratamiento**
- **desequilibrio sódico que conduce a deshidratación**
- **Enfermedad de Addison**
- **consumo alimenticio bajo en sales**

Debido a un aumento en el riesgo de toxicidad ocasionada por la administración de litio. Sin embargo, si la indicación psiquiátrica es potencialmente mortal, y si alguno de los pacientes no exhibe respuesta alguna a otras medidas, entonces es posible emprender el tratamiento con litio con extrema cautela. En estos casos, se debe hospitalizar al paciente y, asimismo, deben determinarse diariamente las concentraciones séricas de litio

Síndrome de Brugada
El litio es un conocido inhibidor de los canales de sodio cardiacos y además puede desenmascarar el síndrome de Brugada. Por esta razón el litio deberia evitarse en pacientes con síndrome de Brugada. Si no hay alternativas terapéuticas y se toma la decisión de usar litio, se debe hacer en un ambiente médico controlado, realizando un ECG al inicio del tratamiento y posteriormente de forma periódica.
Efecto en los riñones

La terapia crónica con litio podría asociarse con una disminución en la capacidad de concentración renal, la cual en algunas ocasiones se presenta como diabetes insípida nefrógena, con poliuria y polidipsia. Aquellos pacientes que presentan los síntomas mencionados anteriormente deben ser tratados cuidadosamente, con el fin de evitar una deshidratación que conlleve a retención de litio y toxicidad ocasionada por este fármaco. Este trastorno suele ser reversible al suspender la terapia con litio.
Después de administrar un tratamiento con litio a largo plazo , se han reportado cambios histológicos (incluyendo nefropatía tubulointersticial). Estos cambios podrían conducir a un deterioro de la función renal. No es claro si estos cambios siempre son reversibles al momento de interrumpir el tratamiento con litio. Es aconsejable vigilar periódicamente la función renal.
Se han reportado casos de microquistes, oncocitomas y carcinoma del túbulo renal en pacientes con insuficiencia renal grave a los que se les ha administrado litio durante más de 10 años.

Terapia electroconvulsiva
Se han presentado reportes de un incremento en el riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos (p.ej., delirio, convulsiones prolongadas y confusión) cuando los pacientes bajo tratamiento con litio reciben terapia electroconvulsiva (ECT). Si se indica clínicamente la combinación de un tratamiento con litio y una ECT, se deberá aplicar con precaución esta última y vigilar estrechamente al paciente.
Terapia de combinación
Se deberá vigilar estrechamente a los pacientes que reciban neurolépticos de manera concomitante con litio en busca de indicios tempranos de toxicidad neurológica, y suspender inmediatamente el tratamiento si aparecen síntomas. En ocasiones extremadamente raras, la administración concurente de litio con neurolépticos podría ocasionar síndrome encefalopático (caracterizado por delirio, convulsiones o un incremento en la incidencia de síntomas extrapiramidales), los cuales podrían ser similares o iguales a los del síndrome neuroléptico maligno. En algunos casos, el síndrome fue seguido por un daño cerebral irreversible.
Durante el tratamiento con litio, sólo se deben emplear diuréticos si se administran con precaución. Se deben vigilar las concentraciones de litio a intervalos menores de tiempo, realizando ajustes adecuados en la dosificación

Toxicidad
La capacidad de tolerancia al litio es mayor durante la fase de manía aguda y disminuye cuando desaparecen los síntomas maníacos.

La toxicidad del litio se encuentra estrechamente relacionada con las concentraciones séricas de este fármaco, y podría esperarse a concentraciones séricas de litio iguales o superiores a 1.5 mmol/L, aunque en individuos particularmente sensibles, podría producirse a concentraciones terapéuticas convencionales. El tratamiento debe suspenderse de inmediato a los primeros signos de toxicidad. Estos incluyen:

- **Eventos cardiovasculares por ejemplo, prolongación QT/QTc**
- **Efectos gastrointestinales p.ej., diarrea, vómito y deshidratación**
- **Efectos neurológicos p.ej., ataxia, temblores, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, neuropatía periférica, hipoactividad o ausencia de reflejos osteotendinosos, hiperreflexia, trastornos del habla, confusión, somnolencia y nistagmo.**

En raras ocasiones, se ha comunicado insuficiencia renal aguda con toxicidad ocasionada por la administración de litio.
En casos severos, se podrían producir convulsiones, coma y muerte.
Reabsorción de sodio y de potasio
Inicialmente, el litio reduce el grado de reabsorción de sodio y de potasio, a través de los túbulos renales, pudiendo conducir a una pérdida de sodio, a pesar de que el grado de excreción de sodio y de potasio regresa a las concentraciones previas al tratamiento al transcurrir una semana de terapia continua.

Se debe advertir a los pacientes ambulatorios y a sus familiares
− Que los pacientes deben contactar a su médico en forma inmediata, si experimentan los signos clínicos característicos de la toxicidad ocasionada por litio.
− Acerca de la necesidad de llevar a cabo un consumo adecuado y constante de agua y sales.
− Que la medicación debe tomarse a la hora estipulada. Si se omite una dosis, el paciente debe esperarse hasta la siguiente hora de dosificación programada. No se debe tomar alguna dosis doble como reemplazo de la dosis omitida.
Los siguientes factores podrían reducir la depuración renal de litio, precipitando una intoxicación:

− vómito − diarrea − infección intercurrente
− deshidratación
− medicaciones.

Pacientes de Edad Avanzada

El litio debe administrarse con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada, ya que este grupo de edad podría ser especialmente sensible a su toxicidad, debido a la disminución de la función renal y, como consecuencia, de la eliminación por esta vía.
Agravamiento clínico y riesgo de suicidio asociados con depresión o trastorno bipolar
Los pacientes que padecen depresión o trastorno bipolar podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y conductas suicidas (suicidalidad), independientemente si se encuentran o no tomando medicaciones antidepresivas. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos de agravamiento clínico y suicidalidad, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación.
Los pacientes de alto riesgo, como aquellos que tienen antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) sobre la necesidad de vigilar cualquier agravamiento de su trastorno y/o el surgimiento de ideación/conductas suicidas o pensamientos de autoagresión. Asimismo, se les debe indicar que busquen asesoría médica de manera inmediata en caso de presentar estos síntomas.

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

3.4.4 LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 5mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 25mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 100mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 200 mg

Expediente : 215612 – 215610- 215608 – 230133 - 19935908
Radicado : 2015069349 – 2015069351 – 2015069357- 2015069355- 2015071680

Fecha : 2015/06/02
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta dispersable contiene Lamotrigina 5 mg
Cada tableta dispensable contiene Lamotrigina 25 mg
Cada tableta dispersable contiene Lamotrigina 100 mg
Cada tableta dispersable contiene Lamotrigina 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta Dispersable

Indicaciones: Epilepsia:
Adultos (mayores de 12 años de edad):

Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)
Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lamictal.
Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)
Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

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

- Nuevas advertencias y precauciones
- Aprobación del inserto e información para prescribir Versión GDS41/IPI18

Nuevas advertencias y precauciones

Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal

- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado *y meningitis aséptica*. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación.

Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de descontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina . Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo.

Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos seránnecesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH sérico. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos

fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, *LAMICTAL* no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónido, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea:

Existe 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

Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilépticos pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación

intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

Trastorno bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Embarazo y Lactancia: Embarazo

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 8700 mujeres expuestas a la monoterapia con LAMICTAL durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores**.** Aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio terminado de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros mal formaciones congénitas mayores observados después de la exposición a la lamotrigina.

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 advertencias y precauciones**
- **Aprobación del inserto e información para prescribir Versión GDS41/IPI18**

Nuevas advertencias y precauciones

Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas

potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- **Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal**

- **Uso concomitante de valproato.**

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado *y meningitis aséptica*. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación.

Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de descontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina . Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la

glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo.

Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos seránnecesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH sérico. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, *LAMICTAL* no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónido, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea:

Existe 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

Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilépticos pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

Trastorno bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Embarazo y Lactancia: Embarazo

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 8700 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio terminado de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros mal formaciones congénitas mayores observados después de la exposición a la lamotrigina.

3.4.5 CLINOLEIC 20%

Expediente : 19900013
Radicado : 2015065449
Fecha : 2015/06/09
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 ml. contiene aceite de oliva purificado y aceite de soya purificado 20 g.

Forma farmacéutica: Emulsión Inyectable

Indicaciones: fuente de lípidos para pacientes que requieren nutrición parental, cuando la nutrición oral o enteral resulta imposible, insuficiente o esta contraindicada (De Registro)

Contraindicaciones: alergia conocida al huevo, a la proteína de soya, dislipemia grave y trastornos metabólicos no corregidos incluyendo ácidos láctica y diabetes descompensada, septicemia grave, enfermedad hepática grave, trastornos de la coagulación sanguínea, tromboflebitis, insuficiencia renal crónica y aguda (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
- Información para prescribir versión CCDS 2013-0000268-O

Nuevas contraindicaciones:

No use Clinoleic 20% en caso de:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes (por ejemplo, huevo o la proteína de soya).
- Dislipemia grave (modificación de los Lípidos en sangre)
- Alteraciones metabólicas no corregidas incluyendo acidosis láctica y diabetes descompensada
- Septicemia grave
- Enfermedad hepática grave
- Trastornos de la coagulación sanguínea, tromboflebitis (coagulación de la sangre)
- Infarto de miocardio.
- Insuficiencia renal crónica y aguda.
- Falla del corazón
- Falla renal
- Disminución de los glóbulos rojos
- Presencia de líquido en los pulmones

Nuevas Advertencias y Precauciones

- Al comienzo de cualquier infusión intravenosa se requiere una especial monitorización clínica. Si se produce cualquier anormalidad, se debe detener la infusión.
- Cualquier signo de reacción anafiláctica (como por ejemplo, fiebre, escalofríos, exantema cutáneo, disnea (problemas para respirar), etc.) debe ser causa para discontinuar de inmediato la infusión.

- Los niveles plasmáticos de triglicéridos (lípidos en sangre) y su aclaramiento se deben monitorizar diariamente. La concentración de triglicéridos en suero bajo infusión no debe exceder de 3 mmo/L. La infusión deberá comenzar sólo cuando el nivel de triglicéridos en suero haya vuelto al nivel basal.
- Durante la nutrición intravenosa a corto o largo plazo se deberán comprobar las fosfatasas alcalinas y la bilirrubina total a intervalos regulares, según el estado de salud del paciente.
- Antes de la administración de Clinoleic 20% se deben corregir los trastornos hidroelectrolíticos o metabólicos para evitar que se produzca acidosis metabólica. Las emulsiones grasas se deben administrar simultáneamente con carbohidratos y aminoácidos.
- A intervalos regulares se deben comprobar el azúcar en sangre (cantidad de azúcar en sangre), el equilibrio ácido-base, los electrolitos y el recuento sanguíneo (fórmula sanguínea).
- Como en cualquier infusión parenteral, debe prestarse especial al balance hídrico (balance entre agua y sal en el organismo), especialmente si usted tiene oliguria aguda o anuria
- Como otras emulsiones Lipídicas, Clinoleic 20% debe utilizarse bajo la estrecha supervisión del neonatologo en niños prematuros y/o de muy bajo peso al nacer. Se dispone de experiencia clínica en cuanto al tiempo de infusión de Clinoleic hasta 7 días en neonatos y 2 meses en niños. Cllnoleic 20%. Debe administrarse con precaución en caso de hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina sérica total> 200 micromol/L). Los niveles totales de bilirrubina deben monitorizarse estrechamente.
- No añada nunca medicación ni electrolitos directamente a la emulsión de Lípidos. Si es necesario añadir aditivos, verifique la compatibilidad y mézclelos completamente antes de administrarlos al paciente. Debe evaluarse la compatibilidad con soluciones administradas simultáneamente a través de una misma vía común.
- Se ha reportado problemas hepáticos en pacientes que toman nutrición intravenosa. Si se presentan síntomas tales como náusea, vómito, dolor abdominal o amarillamiento de la piel o de los ojos, debe informarse al médico inmediatamente.
- Si se observa inflamación y enrojecimiento en el sitio de inserción de la aguja en la vena, debe informarse al médico ya que puede indicar una posible tromboflebitis.
- El médico debe revisar pruebas clínicas y de laboratorio mientras se administra el medicamento para vigilar la seguridad y efectividad de la medicación.
- El médico debe monitorear la condición del paciente al inicio de la infusión, principalmente si sufre problemas del hígado, riñón, adrenal, del corazón o de circulación.

Nuevos Efectos Adversos

Como todos los medicamentos Clinoleic puede tener efectos adversos. Raramente, pueden producirse reacciones alérgicas (hipersensibilidad al huevo y a la proteína de soya).

Al comienzo de la infusión, cualquiera de los siguientes signos anormales podría ser causa de detención inmediata de la infusión (sudoración, temblores, cefaleas (dolor de cabeza)), y dificultad respiratoria (disnea).

Otros efectos adversos que se han reportado con cierta frecuencia:

–Aumento del nivel de azúcar en la sangre (hiperglicemia)
–Nausea y vómito
–Disminución de la presión arterial

Los siguientes efectos adversos se presentan muy raramente.
–Disminución del número de leucocitos (leucopenia)
–Dificultad respiratoria (disnea)
–Distensión y dolor abdominal
–Amarillamiento de la piel y los ojos por colestasis o niveles elevados de bilirrubina

Los siguientes efectos adversos han sido reportados con frecuencia desconocida (no puede ser estimado con los datos disponibles)
–Disminución de plaquetas en la sangre
–Escalofríos
–Reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento, urticaria y prurito
–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, quedando así:

- **Nuevas Contraindicaciones**
- **Información para prescribir versión CCDS 2013-0000268-O**

Nuevas contraindicaciones:

No use Clinoleic 20% en caso de:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes (por ejemplo, huevo o la proteína de soya).**

- **Dislipemia grave (modificación de los Lípidos en sangre)**
- **Alteraciones metabólicas no corregidas incluyendo acidosis láctica y diabetes descompensada**
- **Septicemia grave**
- **Enfermedad hepática grave**
- **Trastornos de la coagulación sanguínea, tromboflebitis (coagulación de la sangre)**
- **Infarto de miocardio.**
- **Insuficiencia renal crónica y aguda.**
- **Falla del corazón**
- **Falla renal**
- **Disminución de los glóbulos rojos**
- **Presencia de líquido en los pulmones**

Nuevas Advertencias y Precauciones

- **Al comienzo de cualquier infusión intravenosa se requiere una especial monitorización clínica. Si se produce cualquier anormalidad, se debe detener la infusión.**
- **Cualquier signo de reacción anafiláctica (como por ejemplo, fiebre, escalofríos, exantema cutáneo, disnea (problemas para respirar), etc.) debe ser causa para discontinuar de inmediato la infusión.**
- **Los niveles plasmáticos de triglicéridos (lípidos en sangre) y su aclaramiento se deben monitorizar diariamente. La concentración de triglicéridos en suero bajo infusión no debe exceder de 3 mmo/L. La infusión deberá comenzar sólo cuando el nivel de triglicéridos en suero haya vuelto al nivel basal.**
- **Durante la nutrición intravenosa a corto o largo plazo se deberán comprobar las fosfatasas alcalinas y la bilirrubina total a intervalos regulares, según el estado de salud del paciente.**
- **Antes de la administración de Clinoleic 20% se deben corregir los trastornos hidroelectrolíticos o metabólicos para evitar que se produzca acidosis metabólica. Las emulsiones grasas se deben administrar simultáneamente con carbohidratos y aminoácidos.**
- **A intervalos regulares se deben comprobar el azúcar en sangre (cantidad de azúcar en sangre), el equilibrio ácido-base, los electrolitos y el recuento sanguíneo (fórmula sanguínea).**
- **Como en cualquier infusión parenteral, debe prestarse especial al balance hídrico (balance entre agua y sal en el organismo), especialmente si usted tiene oliguria aguda o anuria**

- **Como otras emulsiones Lipídicas, Clinoleic 20% debe utilizarse bajo la estrecha supervisión del neonatologo en niños prematuros y/o de muy bajo peso al nacer. Se dispone de experiencia clínica en cuanto al tiempo de infusión de Clinoleic hasta 7 días en neonatos y 2 meses en niños. Cllnoleic 20%. Debe administrarse con precaución en caso de hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina sérica total> 200 micromol/L). Los niveles totales de bilirrubina deben monitorizarse estrechamente.**
- **No añada nunca medicación ni electrolitos directamente a la emulsión de Lípidos. Si es necesario añadir aditivos, verifique la compatibilidad y mézclelos completamente antes de administrarlos al paciente. Debe evaluarse la compatibilidad con soluciones administradas simultáneamente a través de una misma vía común.**
- **Se ha reportado problemas hepáticos en pacientes que toman nutrición intravenosa. Si se presentan síntomas tales como náusea, vómito, dolor abdominal o amarillamiento de la piel o de los ojos, debe informarse al médico inmediatamente.**
- **Si se observa inflamación y enrojecimiento en el sitio de inserción de la aguja en la vena, debe informarse al médico ya que puede indicar una posible tromboflebitis.**
- **El médico debe revisar pruebas clínicas y de laboratorio mientras se administra el medicamento para vigilar la seguridad y efectividad de la medicación.**
- **El médico debe monitorear la condición del paciente al inicio de la infusión, principalmente si sufre problemas del hígado, riñón, adrenal, del corazón o de circulación.**

Nuevos Efectos Adversos

Como todos los medicamentos Clinoleic puede tener efectos adversos. Raramente, pueden producirse reacciones alérgicas (hipersensibilidad al huevo y a la proteína de soya).

Al comienzo de la infusión, cualquiera de los siguientes signos anormales podría ser causa de detención inmediata de la infusión (sudoración, temblores, cefaleas (dolor de cabeza)), y dificultad respiratoria (disnea).

Otros efectos adversos que se han reportado con cierta frecuencia:

–Aumento del nivel de azúcar en la sangre (hiperglicemia)
–Nausea y vómito

–Disminución de la presión arterial

Los siguientes efectos adversos se presentan muy raramente.
–Disminución del número de leucocitos (leucopenia)
–Dificultad respiratoria (disnea)
–Distensión y dolor abdominal
–Amarillamiento de la piel y los ojos por colestasis o niveles elevados de bilirrubina

Los siguientes efectos adversos han sido reportados con frecuencia desconocida (no puede ser estimado con los datos disponibles)
–Disminución de plaquetas en la sangre
–Escalofríos
–Reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento, urticaria y prurito
–Diarrea

3.4.6 ZYXEM TABLETAS
ZYXEM GOTAS

Expediente : 19941397
Radicado : 2014170890
Fecha : 2015/01/27
Interesado : UCB Farchim S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5 mg de diclorhidrato de levocetirizina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de síntomas asociados a enfermedades alérgicas como: rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria crónica idiopática.

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad a la levocetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico. Pacientes con enfermedad renal terminal con una aclaración de creatinina inferior a 10 mL/min.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información para prescribir versión NCDS 02 de 15 de octubre de 2012 e inserto versión NCDS 02 de 15 de octubre de 2012 y la

modificación de las contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales quedaran en adelante:

Contraindicaciones:

La levocetirizina está contraindicada en:

· Hipersensibilidad a la levocetirizina, a cualquier derivado piperazínico o a cualquiera de los excipientes
· Pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

Advertencias y precauciones

Alcohol:

Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.

Riesgo de retención urinaria:

Se debe tener precaución en pacientes con factores predisponentes de retención urinaria (por ejemplo, lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) dado que la levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Lactantes y niños menores de 2 años:

Aunque algunos datos clínicos en niños de 6 meses a 12 años están disponibles, estos datos no son suficientes para apoyar la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Por lo tanto, no se recomienda la administración de levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Tabletas:

Niños menores de 6 años:

El uso de la formulación de tabletas recubiertas no se recomienda en niños menores de 6 años dado que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda el uso de una formulación pediátrica de levocetirizina.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Gotas orales:

Parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo

La presencia de parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución oral:

Maltitol

Este medicamento contiene maltitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo:

La presencia de parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión NCDS 02 del 15 de Octubre de 2012 (anexo 2) y la información para prescribir versión NCDS 02 del 15 de Octubre de 2012 (Anexo 1) para el producto de la referencia.

3.4.7 LISALGIL AMPOLLAS
LISALGIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500mg

Expediente : 22144-19929789
Radicado : 2015074983 -2015074990
Fecha : 2015/06/12
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada ampolla contiene dipirona magnésica 2.0 mg – Cada tableta recubierta contiene dipirona magnésica 500 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable – tableta recubierta

Indicaciones: Dolor agudo severo, incluyendo dolor tipo cólico y dolor tumoral. Fiebre alta, que no responde a las medidas terapéuticas generales.
La administración parenteral está indicada únicamente para el dolor agudo, severo, y solamente si la aplicación enteral no se considera apropiada.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a las pirazolonas o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias. los pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como son diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno. Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético. Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).

Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria). Tercer trimestre de embarazo. El uso de este producto está contraindicado en el caso de enfermedades hereditarias poco comunes que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto. Neonatos y bebés de menos de 3 meses de edad o menos de 5 kg de peso corporal, ya que no existe evidencia científica que avale el uso en estos casos. Bebés de menos de 1 año como inyección intravenosa.

Pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable. Inyección intra-arterial.

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

- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

- Información para prescribir e inserto versión 0211-04

Nuevas Contraindicaciones:

Todas las formas faramcéuticas:

Están contraindicadas en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a las pirazolonas o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.

- Pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como ser diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria).
- Tercer trimestre de embarazo
- Lactancia

El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto

Lisalgil® Ampollas:

También están contraindicadas en:

- Neonatos y bebés de menos de 3 meses de edad o menos de 5 kg de peso corporal, ya que no existe evidencia científica que avale el uso en estos casos.
- Bebés de menos de 1 año como inyección intravenosa.
- Pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable.
- Inyección intraarterial

Lisalgil® Comprimidos:

También están contraindicados en:
- Niños de menos de 15 años de edad.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis o pancitopenia)
Este producto contiene el derivado pirazolónico metamizol, el cual puede involucrar un riesgo raro pero potencialmente fatal de agranulocitosis.

En el caso de presentarse signos clínicos de reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia o pancitopenia), debe suspenderse de inmediato el tratamiento con Lisalgil® y debe efectuarse un control de los valores de los recuentos hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria) hasta que hayan retornado al rango normal. La suspensión del tratamiento debe implementarse de inmediato, es decir, no debe demorarse hasta que los resultados de los análisis de laboratorio estén disponibles. Debe indicarse a todos los pacientes que deben realizar una consulta médica sin demora en el caso de que durante el tratamiento con Lisalgil® se presenten signos y síntomas que sugieran la presencia de una discrasia sanguínea (p. ej., malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado o palidez).
Los pacientes que presentan una reacción inmunológica como por ejemplo agranulocitosis frente a Lisalgil® también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al momento de seleccionar la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración por vía parenteral de Lisalgil® implica un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de que se produzcan reacciones anafilactoides potencialmente severas frente a Lisalgi® es marcadamente mayor en el caso de los pacientes que tienen:

- Síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema.
- Asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales;
- Urticaria crónica;
- Intolerancia a colorantes (p. ej., tartrazina) y/o conservantes (p. ej., benzoatos);

- Intolerancia al alcohol. Estos pacientes experimentan reacciones incluso frente a cantidades ínfimas de bebidas alcohólicas, con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y rubefacción severa. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de un síndrome asmático inducido por analgésicos aún no diagnosticado.

El metamizol puede causar el riesgo raro pero potencialmente fatal de shock
La probabilidad de que se produzca un shock anafiláctico es mayor en los pacientes susceptibles. Por lo tanto, se requiere particular precaución cuando Lisalgil® se usa en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de Lisalgil®, debe realizarse un interrogatorio adecuado al paciente. En los pacientes que tengan un riesgo elevado de experimentar reacciones anafilactoides, Lisalgil® debe utilizarse únicamente tras una ponderación de los riesgos potenciales frente al beneficio esperado. Si Lisalgil® se administrara en dichos casos, debe implementarse un monitoreo muy estrecho del paciente y debe asegurarse la disponibilidad de recursos para atención de emergencias.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica o una reacción inmunológica de otro tipo a Lisalgil también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones hipotensivas aisladas

El metamizol puede causar reacciones hipotensivas. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y la probabilidad de que se produzcan es mayor con la administración parenteral que con la administración por vía enteral.
El riesgo de reacciones de este tipo también se incrementa en el caso de:

- Administración excesivamente rápida de la inyección intravenosa
- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, inestabilidad circulatoria o fallo circulatorio incipiente (como en el caso de los pacientes que tienen un ataque cardíaco o politraumatismos);
- Pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico cuidadoso y un control estrecho en estos pacientes. Puede ser necesario implementar medidas preventivas (p. ej., estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de que se produzcan reacciones de hipotensión.
El uso de Lisalgil® requiere de un monitoreo estrecho de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los cuales debe evitarse por todos los medios un

descenso de la presión arterial, como es el caso de las arteriopatías coronarias severas o las estenosis importantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Reacciones cutáneas severas

Se han informado reacciones cutáneas potencialmente mortales, tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en el tratamiento con metamizol. Ante la aparición de signos o síntomas de SSJ o NET (como ser erupción cutánea que suele evolucionar con ampollas o lesiones en las mucosas), debe interrumpirse de inmediato y en forma definitiva el tratamiento con Lisalgil®.

Se debe asesorar a los pacientes sobre tales signos y síntomas, y debe efectuarse un control estrecho de los mismos para detectar posibles reacciones cutáneas, en particular dentro de las primeras semanas de tratamiento.
Sangrado gastrointestinal

Se ha informado sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido en forma concomitante otro tratamiento (p. ej., AINE) asociado con sangrado gastrointestinal, o habían usado una sobredosis de metamizol.

Riesgo asociado con el uso de una vía de administración incorrecta
Debe prestarse atención al uso de una técnica correcta de aplicación de la inyección. La aplicación accidental por vía intraarterial puede ocasionar una necrosis en el área vascular distal que podría derivar en una amputación.
Riesgo en poblaciones específicas

En los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática Lisalgil® debe ser utilizado únicamente tras haber evaluado la relación riesgo-beneficio, y deben tomarse las debidas precauciones.

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, Precauciones y Advertencias**
- **Información para prescribir e inserto versión 0211-04**

Nuevas Contraindicaciones:

Todas las formas faramcéuticas:

Están contraindicadas en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a las pirazolonas o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.

- Pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como ser diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria).
- Tercer trimestre de embarazo
- Lactancia

El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto

Lisalgil® Ampollas:

También están contraindicadas en:

- **Neonatos y bebés de menos de 3 meses de edad o menos de 5 kg de peso corporal, ya que no existe evidencia científica que avale el uso en estos casos.**
- **Bebés de menos de 1 año como inyección intravenosa.**
- **Pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable.**
- **Inyección intraarterial**

Lisalgil® Comprimidos:

También están contraindicados en:
- Niños de menos de 15 años de edad.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis o pancitopenia)
Este producto contiene el derivado pirazolónico metamizol, el cual puede involucrar un riesgo raro pero potencialmente fatal de agranulocitosis.

En el caso de presentarse signos clínicos de reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia o pancitopenia), debe suspenderse de inmediato el tratamiento con Lisalgil® y debe efectuarse un control de los valores de los recuentos hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria) hasta que hayan retornado al rango normal. La suspensión del tratamiento debe implementarse de inmediato, es decir, no debe demorarse hasta que los resultados de los análisis de laboratorio estén disponibles. Debe indicarse a todos los pacientes que deben realizar una consulta médica sin demora en el caso de que durante el tratamiento con Lisalgil® se presenten signos y síntomas que sugieran la presencia de una discrasia sanguínea (p. ej., malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado o palidez).
Los pacientes que presentan una reacción inmunológica como por ejemplo agranulocitosis frente a Lisalgil® también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al momento de seleccionar la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración por vía parenteral de Lisalgil® implica un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de que se produzcan reacciones anafilactoides potencialmente severas frente a Lisalgi® es marcadamente mayor en el caso de los pacientes que tienen:

- **Síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema.**
- **Asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales;**
- **Urticaria crónica;**
- **Intolerancia a colorantes (p. ej., tartrazina) y/o conservantes (p. ej., benzoatos);**
- **Intolerancia al alcohol. Estos pacientes experimentan reacciones incluso frente a cantidades ínfimas de bebidas alcohólicas, con síntomas tales**

como estornudos, lagrimeo y rubefacción severa. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de un síndrome asmático inducido por analgésicos aún no diagnosticado.

El metamizol puede causar el riesgo raro pero potencialmente fatal de shock
La probabilidad de que se produzca un shock anafiláctico es mayor en los pacientes susceptibles. Por lo tanto, se requiere particular precaución cuando Lisalgil® se usa en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de Lisalgil®, debe realizarse un interrogatorio adecuado al paciente. En los pacientes que tengan un riesgo elevado de experimentar reacciones anafilactoides, Lisalgil® debe utilizarse únicamente tras una ponderación de los riesgos potenciales frente al beneficio esperado. Si Lisalgil® se administrara en dichos casos, debe implementarse un monitoreo muy estrecho del paciente y debe asegurarse la disponibilidad de recursos para atención de emergencias.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica o una reacción inmunológica de otro tipo a Lisalgil también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones hipotensivas aisladas

El metamizol puede causar reacciones hipotensivas. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y la probabilidad de que se produzcan es mayor con la administración parenteral que con la administración por vía enteral.
El riesgo de reacciones de este tipo también se incrementa en el caso de:

- **Administración excesivamente rápida de la inyección intravenosa**
- **Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, inestabilidad circulatoria o fallo circulatorio incipiente (como en el caso de los pacientes que tienen un ataque cardíaco o politraumatismos);**
- **Pacientes con fiebre alta.**

Por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico cuidadoso y un control estrecho en estos pacientes. Puede ser necesario implementar medidas preventivas (p. ej., estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de que se produzcan reacciones de hipotensión. El uso de Lisalgil® requiere de un monitoreo estrecho

de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los cuales debe evitarse por todos los medios un descenso de la presión arterial, como es el caso de las arteriopatías coronarias severas o las estenosis importantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Reacciones cutáneas severas

Se han informado reacciones cutáneas potencialmente mortales, tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en el tratamiento con metamizol. Ante la aparición de signos o síntomas de SSJ o NET (como ser erupción cutánea que suele evolucionar con ampollas o lesiones en las mucosas), debe interrumpirse de inmediato y en forma definitiva el tratamiento con Lisalgil®.

Se debe asesorar a los pacientes sobre tales signos y síntomas, y debe efectuarse un control estrecho de los mismos para detectar posibles reacciones cutáneas, en particular dentro de las primeras semanas de tratamiento.
Sangrado gastrointestinal

Se ha informado sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido en forma concomitante otro tratamiento (p. ej., AINE) asociado con sangrado gastrointestinal, o habían usado una sobredosis de metamizol.

Riesgo asociado con el uso de una vía de administración incorrecta
Debe prestarse atención al uso de una técnica correcta de aplicación de la inyección. La aplicación accidental por vía intraarterial puede ocasionar una necrosis en el área vascular distal que podría derivar en una amputación.
Riesgo en poblaciones específicas

En los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática Lisalgil® debe ser utilizado únicamente tras haber evaluado la relación riesgo-beneficio, y deben tomarse las debidas precauciones.

3.4.8 BUSCAPINA COMPOSITUM

Expediente : 36344
Radicado : 2015075001
Fecha : 2015/06/12
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: cada ampolla contiene: Hioscina N-butilbromuro - Dipirona sódica 0.020 g. - 2.5 g / 5mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: tratamiento del dolor tipo cólico o espasmo paroxístico del tracto gastrointestinal, biliar o genitourinario así como los espasmos dolorosos del sistema genital femenino, dismenorrea.

Contraindicaciones: Buscapina® compositum ampollas está contraindicado en:
Pacientes que han mostrado hipersensibilidad previa a pirazolona o a las pirazolidinas (por ejemplo, metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o butilbromuro de hioscina, o cualquier otro componente del producto. Esto incluye a los pacientes que desarrollaron agranulocitosis, por ejemplo, tras el uso de una de estas sustancias.

Pacientes con antecedentes de síndrome de asma inducida por analgésicos o intolerancia analgésica conocida del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan broncoespasmo u otras reacciones anafilácticas en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, indometacina, ibuprofeno o naproxeno.
Deterioro de la función de la médula ósea (por ejemplo, después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.
Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de desencadenar un ataque de porfiria).
Glaucoma.
Hiperplasia protática benigna con retención urinaria.
Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.
Taquicardia.
Megacolon.
Miastenia gravis.
Tercer trimestre del embarazo
Niños menores de 12 meses de edad.
Pacientes con hipotensión arterial preexistente o con inestabilidad circulatoria.
En pacientes tratados con fármacos anticoagulantes la inyección intramuscular, puede generar un hematoma intramuscular. En estos pacientes, la vía intravenosa puede ser utilizada.
Inyección subcutánea.
Inyección intraarterial.

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
- Información para prescribir e inserto versión 0058-04

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en:
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a la pirazolona o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o al butilbromuro de hioscina, o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.

- Pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como ser diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

- Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético

- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria)
- Glaucoma
- Hipertrofia de próstata con retención urinaria
- Estenosis mecánica en el aparato gastrointestinal
- Taquicardia
- Megacolon
- Miastenia gravis
- Tercer trimestre de embarazo
- Lactancia

El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto
Además, Buscapina® Compositum ampollas está contraindicado:

- En niños menores de 12 meses de edad
- En pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable
- En pacientes en tratamiento con anticoagulantes administrados en forma de inyección intramuscular, ya que puede producirse un hematoma intramuscular.

En estos pacientes, puede usarse la vía intravenosa.
- Para inyección subcutánea
- Para inyección intraarterial

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Dolor abdominal inexplicable
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, se requieren medidas de diagnóstico adecuadas para investigar la etiología de los síntomas.

Reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis o pancitopenia)

Buscapina® Compositum contiene el derivado pirazolónico metamizol, el cual puede involucrar un riesgo raro pero potencialmente fatal de agranulocitosis

En el caso de presentarse signos clínicos de reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis, anemia aplásica, o trombocitopenia o pancitopenia), debe suspenderse de inmediato el tratamiento con Buscapina® Compositum y debe efectuarse un control de los valores de los recuentos hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria) hasta que hayan retornado al rango normal. La suspensión del tratamiento debe implementarse de inmediato, es decir, no debe demorarse hasta que los resultados de los análisis de laboratorio estén disponibles. Debe indicarse a todos los pacientes que deben realizar una consulta médica sin demora en el caso de que durante el tratamiento con Buscapina® Compositum se presenten signos y síntomas que sugieran la presencia de una discrasia sanguínea (p. ej., malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado o palidez).

Los pacientes que presentan una reacción inmunológica como por ejemplo agranulocitosis frente a Buscapina® Compositum también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al momento de seleccionar la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración por vía parenteral de Buscapina® Compositum implica un riesgo mayor de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de que se produzcan reacciones anafilactoides potencialmente severas frente a Buscapina® Compositum es marcadamente mayor en el caso de los pacientes que tienen:

- Síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema
- Asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales
- Urticaria crónica
- Intolerancia a colorantes (p. ej., tartrazina) y/o conservantes (p. ej., benzoatos)
- Intolerancia al alcohol; estos pacientes experimentan reacciones incluso frente a cantidades ínfimas de bebidas alcohólicas, con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y rubefacción severa. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de un síndrome asmático inducido por analgésicos aún no diagnosticado

El metamizol, el cual puede causar el riesgo raro pero potencialmente fatal de shock.
La probabilidad de que se produzca un shock anafiláctico es mayor en los pacientes susceptibles. Por lo tanto, se requiere particular precaución cuando Buscapina® Compositum se usa en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de Buscapina® Compositum, debe realizarse un interrogatorio adecuado al paciente. En los pacientes que tengan un riesgo elevado de experimentar reacciones anafilactoides, Buscapina® Compositum debe utilizarse únicamente tras una ponderación de los riesgos potenciales frente al beneficio esperado. Si Buscapina® Compositum se administrara en dichos casos, debe implementarse un monitoreo muy estrecho del paciente y debe asegurarse la disponibilidad de recursos para atención de emergencias.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica o una reacción inmunológica de otro tipo a Buscapina® Compositum también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones hipotensivas aisladas

Buscapina® Compositum puede causar reacciones hipotensivas. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y la probabilidad de que se produzcan es mayor con la administración parenteral que con la administración por vía enteral.

El riesgo de reacciones de este tipo también se incrementa en el caso de:

- Administración excesivamente rápida de la inyección intravenosa
- Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, inestabilidad circulatoria o fallo circulatorio incipiente (como en el caso de los pacientes que tienen un ataque cardíaco o politraumatismos)
- Pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico cuidadoso y un control estrecho en estos pacientes. Puede ser necesario implementar medidas preventivas (p. ej., estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de que se produzcan reacciones de hipotensión. Buscapina® Compositum requiere de un monitoreo estrecho de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los cuales debe evitarse por todos los medios un descenso de la presión arterial, como es el caso de las arteriopatías coronarias severas o las estenosis importantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Reacciones cutáneas severas

Se han informado reacciones cutáneas potencialmente mortales, tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en el tratamiento con metamizol. Ante la aparición de signos o síntomas de SSJ o NET (como ser erupción cutánea que suele evolucionar con ampollas o lesiones en las mucosas), debe interrumpirse de inmediato y en forma definitiva el tratamiento con BUSCAPINA® COMPOSITUM.

Se debe asesorar a los pacientes sobre tales signos y síntomas, y debe efectuarse un control estrecho de los mismos para detectar posibles reacciones cutáneas, en particular dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Sangrado gastrointestinal

Se ha informado sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido en forma concomitante otro tratamiento (p. ej., AINE) asociado con sangrado gastrointestinal, o habían recibido una sobredosis de metamizol.

Presión intraocular

Puede producirse una elevación de la presión intraocular como consecuencia de la administración de anticolinérgicos como el butilbromuro de hioscina en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y, por ende, no tratado. Por lo tanto, los pacientes deben realizar una consulta oftalmológica con urgencia en el caso de que desarrollen dolor y enrojecimiento ocular con pérdida de visión luego de una inyección de Buscapina® Compositum.

Riesgo asociado con el uso de una vía de administración incorrecta.

Cuando este medicamento se administra por vía parenteral, debe prestarse atención al uso de una técnica correcta de aplicación de la inyección. La aplicación accidental por vía intra-arterial puede ocasionar una necrosis en el área vascular distal que podría derivar en una amputación.

Riesgo en poblaciones específicas

En los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática Buscapina® Compositum debe ser utilizado únicamente tras haber evaluado la relación riesgo-beneficio, y deben tomarse las debidas precauciones
Se requiere precaución en los pacientes con factores de riesgo cardíacos sometidos a tratamiento parenteral con Buscapina® Compositum. En el caso de presentarse taquicardia en tales pacientes, debe efectuarse un monitoreo hasta la normalización del cuadro.

Advertencias relacionadas con los excipientes

Una ampolla de 1 ml contiene 32,73 mg de sodio.
Una ampolla de 5 ml contiene 163,6 mg de sodio. Este producto medicinal contiene 490,8 mg por cada dosis diaria máxima recomendada para los adultos. Esto debe ser tomado en consideración en el caso de los pacientes que tienen una dieta con contenido de sodio controlado.

Este medicamento puede producir agranulocitosis a veces fatal. Uso bajo estricta fórmula médica. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Este medicamento está restringido para ser usado solo en instituciones prestadoras de servicio de salud, tales como EPS, IPS y ARS para dolores posquirúrgicos, cáncer quemaduras, dolor musculo-esquelético agudo, cólicos viscerales. Cuando su uso parenteral se prolongue por más de 7 días, debe realizarse un control con hemograma. Prescripción exclusiva por el especialista

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 e inserto versión 0058-04**

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en:
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a la pirazolona o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o al butilbromuro de hioscina, o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.

- Pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como ser diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.

- Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético

- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria)
- Glaucoma
- Hipertrofia de próstata con retención urinaria
- Estenosis mecánica en el aparato gastrointestinal
- Taquicardia
- Megacolon

- Miastenia gravis
- Tercer trimestre de embarazo
- Lactancia

El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto Además, Buscapina® Compositum ampollas está contraindicado:

- En niños menores de 12 meses de edad
- En pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable
- En pacientes en tratamiento con anticoagulantes administrados en forma de inyección intramuscular, ya que puede producirse un hematoma intramuscular.

En estos pacientes, puede usarse la vía intravenosa.
- Para inyección subcutánea
- Para inyección intraarterial

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Dolor abdominal inexplicable
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, se requieren medidas de diagnóstico adecuadas para investigar la etiología de los síntomas.

Reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis o pancitopenia)

Buscapina® Compositum contiene el derivado pirazolónico metamizol, el cual puede involucrar un riesgo raro pero potencialmente fatal de agranulocitosis

En el caso de presentarse signos clínicos de reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis, anemia aplásica, o trombocitopenia o pancitopenia), debe suspenderse de inmediato el tratamiento con Buscapina® Compositum y debe efectuarse un control de los valores de los recuentos hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria) hasta que hayan retornado al rango normal. La suspensión del tratamiento debe implementarse de inmediato, es decir, no debe demorarse hasta que los resultados de los análisis de laboratorio estén disponibles. Debe indicarse a todos los pacientes que deben realizar una consulta médica sin

demora en el caso de que durante el tratamiento con Buscapina® Compositum se presenten signos y síntomas que sugieran la presencia de una discrasia sanguínea (p. ej., malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado o palidez).

Los pacientes que presentan una reacción inmunológica como por ejemplo agranulocitosis frente a Buscapina® Compositum también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al momento de seleccionar la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración por vía parenteral de Buscapina® Compositum implica un riesgo mayor de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de que se produzcan reacciones anafilactoides potencialmente severas frente a Buscapina® Compositum es marcadamente mayor en el caso de los pacientes que tienen:

- **Síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema**
- **Asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales**
- **Urticaria crónica**
- **Intolerancia a colorantes (p. ej., tartrazina) y/o conservantes (p. ej., benzoatos)**
- **Intolerancia al alcohol; estos pacientes experimentan reacciones incluso frente a cantidades ínfimas de bebidas alcohólicas, con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y rubefacción severa. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de un síndrome asmático inducido por analgésicos aún no diagnosticado**

El metamizol, el cual puede causar el riesgo raro pero potencialmente fatal de shock.
La probabilidad de que se produzca un shock anafiláctico es mayor en los pacientes susceptibles. Por lo tanto, se requiere particular precaución cuando Buscapina® Compositum se usa en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de Buscapina® Compositum, debe realizarse un interrogatorio adecuado al paciente. En los pacientes que tengan un riesgo

elevado de experimentar reacciones anafilactoides, Buscapina® Compositum debe utilizarse únicamente tras una ponderación de los riesgos potenciales frente al beneficio esperado. Si Buscapina® Compositum se administrara en dichos casos, debe implementarse un monitoreo muy estrecho del paciente y debe asegurarse la disponibilidad de recursos para atención de emergencias.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica o una reacción inmunológica de otro tipo a Buscapina® Compositum también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones hipotensivas aisladas

Buscapina® Compositum puede causar reacciones hipotensivas. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y la probabilidad de que se produzcan es mayor con la administración parenteral que con la administración por vía enteral.

El riesgo de reacciones de este tipo también se incrementa en el caso de:

- **Administración excesivamente rápida de la inyección intravenosa**
- **Pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, inestabilidad circulatoria o fallo circulatorio incipiente (como en el caso de los pacientes que tienen un ataque cardíaco o politraumatismos)**
- **Pacientes con fiebre alta.**

Por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico cuidadoso y un control estrecho en estos pacientes. Puede ser necesario implementar medidas preventivas (p. ej., estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de que se produzcan reacciones de hipotensión. Buscapina® Compositum requiere de un monitoreo estrecho de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los cuales debe evitarse por todos los medios un descenso de la presión arterial, como es el caso de las arteriopatías coronarias severas o las estenosis importantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Reacciones cutáneas severas

Se han informado reacciones cutáneas potencialmente mortales, tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en el

tratamiento con metamizol. Ante la aparición de signos o síntomas de SSJ o NET (como ser erupción cutánea que suele evolucionar con ampollas o lesiones en las mucosas), debe interrumpirse de inmediato y en forma definitiva el tratamiento con Buscapina® Compositum.

Se debe asesorar a los pacientes sobre tales signos y síntomas, y debe efectuarse un control estrecho de los mismos para detectar posibles reacciones cutáneas, en particular dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Sangrado gastrointestinal
Se ha informado sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido en forma concomitante otro tratamiento (p. ej., AINE) asociado con sangrado gastrointestinal, o habían recibido una sobredosis de metamizol.

Presión intraocular

Puede producirse una elevación de la presión intraocular como consecuencia de la administración de anticolinérgicos como el butilbromuro de hioscina en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y, por ende, no tratado. Por lo tanto, los pacientes deben realizar una consulta oftalmológica con urgencia en el caso de que desarrollen dolor y enrojecimiento ocular con pérdida de visión luego de una inyección de Buscapina® Compositum.

Riesgo asociado con el uso de una vía de administración incorrecta.

Cuando este medicamento se administra por vía parenteral, debe prestarse atención al uso de una técnica correcta de aplicación de la inyección. La aplicación accidental por vía intra-arterial puede ocasionar una necrosis en el área vascular distal que podría derivar en una amputación.

Riesgo en poblaciones específicas

En los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática Buscapina® Compositum debe ser utilizado únicamente tras haber evaluado la relación riesgo-beneficio, y deben tomarse las debidas precauciones
Se requiere precaución en los pacientes con factores de riesgo cardíacos sometidos a tratamiento parenteral con Buscapina® Compositum. En el caso de presentarse taquicardia en tales pacientes, debe efectuarse un monitoreo hasta la normalización del cuadro.

Advertencias relacionadas con los excipientes

Una ampolla de 1 ml contiene 32,73 mg de sodio.
Una ampolla de 5 ml contiene 163,6 mg de sodio. Este producto medicinal contiene 490,8 mg por cada dosis diaria máxima recomendada para los adultos. Esto debe ser tomado en consideración en el caso de los pacientes que tienen una dieta con contenido de sodio controlado.

Este medicamento puede producir agranulocitosis a veces fatal. Uso bajo estricta fórmula médica. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Este medicamento está restringido para ser usado solo en instituciones prestadoras de servicio de salud, tales como EPS, IPS y ARS para dolores posquirúrgicos, cáncer quemaduras, dolor musculo-esquelético agudo, cólicos viscerales. Cuando su uso parenteral se prolongue por más de 7 días, debe realizarse un control con hemograma. Prescripción exclusiva por el especialista

3.4.9 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, ulcera 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. Ulcera 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:

- Nuevas contraindicaciones
- Información para prescribir e inserto versión 0181-02

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis, ulcera 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. Ulcera 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.

Se agregaron las siguientes contraindicaciones:

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).

- 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.

En las contraindicaciones: úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de la ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal; se agregó una aclaración: se requieren dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados.
Se eliminó la contraindicación referida a las mujeres en periodo de lactancia, puesto que ya no resulta justificada, dado que ya estaba incluida en la sección referida a la lactancia.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales:

Trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal, trastornos cardiovasculares uso exclusivo de medicamentos

Posología y administración: - Los comprimidos no son aptos para niños menores de 12 años de acuerdo con lo establecido en la sección de contraindicaciones
Apto para uso por lapsos breves únicamente. Si la necesidad del uso persiste durante más de 4 días o los síntomas empeoran, debe efectuarse una consulta médica.

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.

3.4.10. 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. (De Registro)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis, ulcera 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. Ulcera 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:

Nuevas contraindicaciones
Información para prescribir e inserto versión 0181-02

Se agregaron las siguientes contraindicaciones:

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).
-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.
En las contraindicaciones: úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de la ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal; se agregó una aclaración: se requieren dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados.
Se eliminó la contraindicación referida a las mujeres en periodo de lactancia, puesto que ya no resulta justificada, dado que ya estaba incluida en la sección referida a la lactancia.
Advertencias y Precauciones Especiales: trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal, trastornos cardiovasculares uso exclusivo de medicamentos

Posología y administración: - Los comprimidos no son aptos para niños menores de 12 años de acuerdo con lo establecido en la sección de contraindicaciones
Apto para uso por lapsos breves únicamente. Si la necesidad del uso persiste durante más de 4 días o los síntomas empeoran, debe efectuarse una consulta médica.

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.

3.4.11. NOLVADEX® - D20 mg

Expediente : 201175
Radicado : 2015078044
Fecha : 2015/06/19
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene Citrato de tamoxifeno equivalente a Tamoxifeno 20 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones: Carcinoma de glandula mamaria hormono dependiente

Contraindicaciones: Embarazo supuesto o diagnosticado. Hipersensibilidad al medicamento, desordenes en la coagulacion, leucopenia.

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:

- Ampliación de reacciones adversas
- Inserto para el usuario _ Fuente: Doc ID-002078023 Versión 5.0, fecha de revisión del texto Febrero de 2015.

- Información para el prescriptor _Clave 2-2015, fecha de preparación de la versión Junio de 2015.

Nuevas Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios pueden clasificarse en dos grandes categorías: por un lado, los efectos debidos a la acción farmacológica del medicamento tales como bochornos, sangrado vaginal, secreción vaginal, prurito vulvar y exacerbación del tumor y, por otro

lado, efectos secundarios más generales tales como intolerancia gastrointestinal, cefalea, aturdimiento y, ocasionalmente, retención de líquidos y alopecia.
Cuando dichos efectos secundarios son graves, es posible controlarlos reduciendo simplemente la dosis (hasta un mínimo de 20 mg al día) sin perder el control de la enfermedad. Si no se obtiene una respuesta, puede ser necesario suspender el tratamiento.

Se han observado erupciones cutáneas (incluyendo casos raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea y pénfigo), así como reacciones de hipersensibilidad frecuentes que pueden incluir edema angioneurótico.
Se han notificado casos poco frecuentes de pacientes con metástasis óseas que han desarrollado hipercalcemia al principio del tratamiento.

Se ha señalado que el recuento de plaquetas disminuye en pacientes que toman el tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama, generalmente hasta 80000-90000 por mm3, pero a veces menos.

Se han descrito casos de trastornos visuales en pacientes tratadas con Nolvadex®-D, incluyendo casos raros de alteraciones de la córnea y casos frecuentes de retinopatía. Se han notificado frecuentemente cataratas en asociación con Nolvadex®-D.

Se han notificado casos de neuropatía óptica y de neuritis óptica en pacientes tratadas con el tamoxifeno y, en un pequeño número de ellos, se ha señalado ceguera.
Se han notificado casos frecuentes de trastornos sensoriales (como parestesia y disgeusia) en pacientes tratadas con Nolvadex.
Se han señalado fibromas uterinos, endometriosis y otras alteraciones del endometrio tales como hiperplasia y pólipos.
Se han observado raramente quistes ováricos en mujeres tratadas con Nolvadex®-D. Se han observado casos raros de pólipos vaginales en pacientes tratadas con Nolvadex®-D.

Se ha observado leucopenia después de la administración de Nolvadex®-D, a veces acompañada de anemia y/o trombocitopenia. Se han notificado casos raros de neutropenia, que a veces puede llegar a ser grave, así como casos raros de agranulocitosis.

Existen pruebas de que ocurren frecuentemente accidentes cerebrovasculares isquémicos y acontecimientos tromboembólicos, incluidas trombosis de las venas profundas, trombosis microvasculares y embolias pulmonares, durante el tratamiento

con Nolvadex®-D. Cuando Nolvadex®-D se utiliza en combinación con medicamentos citotóxicos, aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos.
Se han notificado frecuentemente calambres en las piernas y mialgia en las pacientes tratadas con Nolvadex®-D.

Se han notificado casos poco frecuentes de neumonitis intersticial.
Nolvadex®-D se ha asociado con cambios de las concentraciones de enzimas hepáticas y con distintas anomalías hepáticas más graves, e incluso mortales en algunos casos, tales como esteatosis hepática, colestasis, hepatitis, insuficiencia hepática, cirrosis y lesiones hepatocelulares (incluida necrosis hepática).

Frecuentemente, la utilización de Nolvadex®-D puede acompañarse de una elevación de lasconcentraciones séricas de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis.
Se han notificado, en asociación con el tratamiento con Nolvadex®-D, casos poco recuentes de cáncer de endometrio y casos raros de sarcoma uterino (principalmente tumores malignosmixtos del conducto de Müller).

Se han observado casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo en pacientes tratadas conNolvadex®-D.
Se han observado casos muy raros de porfiria cutánea tardía en pacientes tratadas con Nolvadex®-D.
Se ha informado sobre casos de fatiga muy comunes en pacientes tratados con Nolvadex®-D.
Se han observado casos muy raros de radiodermitis en pacientes tratados con Nolvadex.

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:

- **Ampliación de reacciones adversas**
- **Inserto para el usuario _ Fuente: Doc ID-002078023 Versión 5.0, fecha de revisión del texto Febrero de 2015.**

- **Información para el prescriptor _Clave 2-2015, fecha de preparación de la versión Junio de 2015.**

Nuevas Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios pueden clasificarse en dos grandes categorías: por un lado, los
efectos debidos a la acción farmacológica del medicamento tales como bochornos, sangrado vaginal, secreción vaginal, prurito vulvar y exacerbación del tumor y, por otro lado, efectos secundarios más generales tales como intolerancia gastrointestinal, cefalea, aturdimiento y, ocasionalmente, retención de líquidos y alopecia.
Cuando dichos efectos secundarios son graves, es posible controlarlos reduciendo simplemente la dosis (hasta un mínimo de 20 mg al día) sin perder el control de la enfermedad. Si no se obtiene una respuesta, puede ser necesario suspender el tratamiento.

Se han observado erupciones cutáneas (incluyendo casos raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea y pénfigo), así como reacciones de hipersensibilidad frecuentes que pueden incluir edema angioneurótico.
Se han notificado casos poco frecuentes de pacientes con metástasis óseas que han desarrollado hipercalcemia al principio del tratamiento.

Se ha señalado que el recuento de plaquetas disminuye en pacientes que toman el tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama, generalmente hasta 80000-90000 por mm3, pero a veces menos.

Se han descrito casos de trastornos visuales en pacientes tratadas con Nolvadex®-D, incluyendo casos raros de alteraciones de la córnea y casos frecuentes de retinopatía. Se han notificado frecuentemente cataratas en asociación con Nolvadex®-D.

Se han notificado casos de neuropatía óptica y de neuritis óptica en pacientes tratadas con el tamoxifeno y, en un pequeño número de ellos, se ha señalado ceguera.
Se han notificado casos frecuentes de trastornos sensoriales (como parestesia y disgeusia) en pacientes tratadas con Nolvadex.
Se han señalado fibromas uterinos, endometriosis y otras alteraciones del endometrio tales como hiperplasia y pólipos.
Se han observado raramente quistes ováricos en mujeres tratadas con Nolvadex®-D. Se han observado casos raros de pólipos vaginales en pacientes tratadas con Nolvadex®-D.

Se ha observado leucopenia después de la administración de Nolvadex®-D, a veces acompañada de anemia y/o trombocitopenia. Se han notificado casos raros de neutropenia, que a veces puede llegar a ser grave, así como casos raros de agranulocitosis.

Existen pruebas de que ocurren frecuentemente accidentes cerebrovasculares isquémicos y acontecimientos tromboembólicos, incluidas trombosis de las venas profundas, trombosis microvasculares y embolias pulmonares, durante el tratamiento con Nolvadex®-D. Cuando Nolvadex®-D se utiliza en combinación con medicamentos citotóxicos, aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos.
Se han notificado frecuentemente calambres en las piernas y mialgia en las pacientes tratadas con Nolvadex®-D.

Se han notificado casos poco frecuentes de neumonitis intersticial.
Nolvadex®-D se ha asociado con cambios de las concentraciones de enzimas hepáticas y con distintas anomalías hepáticas más graves, e incluso mortales en algunos casos, tales como esteatosis hepática, colestasis, hepatitis, insuficiencia hepática, cirrosis y lesiones hepatocelulares (incluida necrosis hepática).

Frecuentemente, la utilización de Nolvadex®-D puede acompañarse de una elevación de lasconcentraciones séricas de triglicéridos, en algunos casos con pancreatitis.
Se han notificado, en asociación con el tratamiento con Nolvadex®-D, casos poco recuentes de cáncer de endometrio y casos raros de sarcoma uterino (principalmente tumores malignosmixtos del conducto de Müller).

Se han observado casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo en pacientes tratadas conNolvadex®-D.
Se han observado casos muy raros de porfiria cutánea tardía en pacientes tratadas con
Nolvadex®-D.
Se ha informado sobre casos de fatiga muy comunes en pacientes tratados con Nolvadex®-D.
Se han observado casos muy raros de radiodermitis en pacientes tratados con Nolvadex.

3.4.12. NIQUITIN® PARCHE TRANSDERMICO POR 21 mg ETAPA 1
NIQUITIN® PARCHE TRANSDERMICO POR 14 mg ETAPA 2

NIQUITIN® PARCHE TRANSDERMICO 7 mg. ETAPA 3

Expediente : 19903731 / 19903732 / 19903733
Radicado : 2014168147 / 2014168150 / 2014168151
Fecha : 17/12/2014
Fecha CR : 07/01/2015
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Alza Corporation

Composición:
Cada por parche de 22 cm^2 contiene 114 mg de nicotina
Cada por parche de 15 cm^2 contiene 78 mg de nicotina
Cada por parche de 7 cm^2 contiene 36 mg de nicotina

Forma farmacéutica: Transdermicos

Indicaciones: Para el alivio de los síntomas producidos por la suspensión del uso del tabaco, como el "deseo" o la ansiedad por el cigarro, incluyendo la que experimentan los fumadores en las mañanas y la disforia o depresión, irritabilidad, frustración y enojo, inquietud, pereza, dificultad de concentración, relacionados también con dejar de fumar.

Contraindicaciones: Niños y adultos no fumadores, personas con enfermedades dermatológicas generalizadas tales como psoriasis, dermatitis crónica, o urticaria. Hipersensibilidad a la nicotina, infarto agudo del miocardio, angina de pecho, arritmias cardiacas graves, embarazo y lactancia. advertencias y precauciones: antes de usar este producto consultar al médico en caso de: menores de 18 años, pacientes con dermatitis, alergias en la piel, enfermedades del corazón, de la tiroides u otras glándulas, del hígado o riñón, úlcera péptica, problemas circulatorios, presión arterial alta, diabetes y al estar bajo tratamiento con otros medicamentos como cafeína, teofilina, imipramida, pentazocina, insulina o medicamentos para la hipertensión, debido a que puede ser necesario ajustar la dosis. Si persisten las molestias, consulte a su médico. No deje al alcance de los niños, ni antes ni después de usarse. La dosis del parche puede causar intoxicaciones graves o letales a los niños.

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

-Modificación de las precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones e información de seguridad (Uso en embarazo y lactancia, sobredosis e Instrucciones de uso)
-Inserto versión 05 (Diciembre de 2014) GDS V7.0
-Información para prescribir Versión 05 (Diciembre de 2014) GDS V7.0

Modificación de las precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones e información de seguridad (Uso en embarazo y lactancia, sobredosis e Instrucciones de uso)

-Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de usar este producto consultar al médico en caso de: menores de 18 años, pacientes con dermatitis, alergias en la piel, enfermedades del corazón, de la tiroides u otras glándulas, del hígado o riñón, úlcera péptica, problemas circulatorios, presión arterial alta, diabetes y al estar bajo tratamiento con otros medicamentos como cafeína, teofilina, imipramida, pentazocina, insulina o medicamentos para la hipertensión, debido a que puede ser necesario ajustar la dosis. Si persisten las molestias, consulte a su médico.

Diabetes: los niveles de glucosa en sangre pueden presentar mayores variaciones cuando se deja de fumar, se esté usando o no Niquitin® parche transdermico, por lo que es importante que las personas con diabetes continúen el monitoreo de sus niveles de azúcar en sangre durante el uso del producto.

Pacientes hospitalizados por infarto en el miocardio, arritmias severas o accidente cerebro vascular que se consideren hemodinámicamente no estables deben ser alentados a dejar de fumar con intervenciones no farmacológicas. Si estas fallan, para este grupo de pacientes puede considerarse el uso de los parches de nicotina; no obstante, como la información sobre la seguridad del tratamiento en ellos es limitada, la iniciación se debe hacer bajo supervisión médica. Una vez los pacientes sean dados de alta del hospital, pueden utilizar normalmente el tratamiento de reemplazo con nicotina.

Convulsiones: se deben evaluar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios de la nicotina antes de usar este producto en personas que estén en terapia con anticonvulsivantes o con antecedentes de epilepsia considerando que se han reportado casos de convulsiones asociadas a la nicotina.

Si hay un incremento clínicamente significativo de efectos cardiovasculares o de otro tipo que puedan ser atribuidos a la nicotina, la dosis de los parches de nicotina deben ser disminuidos o suspendidos.

Las terapias de reemplazo de nicotina o de pre-suspensión de consumo de cigarrillo, no deben ser usadas en personas con enfermedad cardiovascular conocida, sin una evaluación previa del riesgo/beneficio, por parte de un médico.

Los usuarios deberán parar de usar el producto y consultar al médico si:

- Presenta enrojecimiento de la piel, inflamación o erupción que no desaparece después de 4 días, o si se produce una reacción cutánea generalizada. Esto puede ser más probable si hay un historial de dermatitis.
- Los usuarios que inician el tratamiento de suspensión del cigarrillo con la terapia de reemplazo pre-suspensión, y presentan efectos exagerados, como los mencionados en la sección de sobredosis, deberán descontinuar el uso del cigarrillo y si los síntomas persisten, se debe remover el parche. Si los síntomas mejoran, el usuario puede volver a usar el parche.
- No deje al alcance o la vista de los niños, ni antes ni después de usarse. La dosis del parche puede causar intoxicaciones graves o letales a los niños

Nuevas reacciones adversas:
Podrían aparecer un ligero enrojecimiento y comezón en la piel después de aplicar el parche, que generalmente desaparecen en un día. Es muy poco probable que aparezca una reacción más severa en la piel, si esto ocurre, quitar el parche y consultar al médico. Otros efectos que pueden ocurrir son nausea, ligero trastorno estomacal, tos, irritación de garganta, sequedad en la boca, síntomas de gripe, dolor muscular o articular y ligeros disturbios del sueño.

Los efectos adversos más frecuentes se presentan en el lugar de aplicación de los parches de nicotina.

Pueden presentarse otros eventos adversos que pueden estar relacionados con los efectos farmacológicos de la nicotina o de los efectos de la abstinencia relacionados con dejar de fumar.

Se han reportado ciertos síntomas como la depresión, irritabilidad, nerviosismo, inquietud, mal humor, ansiedad, somnolencia, problemas de concentración, insomnio y trastornos del sueño; estos pueden estar relacionados con los síntomas de abstinencia asociados con dejar de fumar.

Al dejar de fumar, sin tener en cuenta el medio, se puede esperar que se presente astenia, dolor de cabeza, mareos, tos o malestar similar a la gripa.

Los siguientes efectos no deseados han sido reportados en estudios clínicos y/o reportes espontáneos pos-comercialización.

Frecuencia: No comunes: ≥1/1000; <1/100, Muy raros: <1/10000; Comunes ≥ 1/100; <1/10; Muy comunes1≥10;

Sistema inmune: No comunes: Hipersensibilidad*; muy raras: reacciones anafilácticas.
Psiquiátricas: Muy comunes: Desordenes de sueño, incluyendo sueños no normales e insomnio. Comunes: Nerviosismo.
Sistema nervioso: Muy comunes: Dolor de cabeza, mareo. Comunes: Temblor
Cardiovasculares: Comunes: palpitaciones; No comunes: taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: disnea, faringitis, tos.
Gastrointestinales: Muy comunes: nausea, vómito. Comunes: Dispepsia, Dolor abdominal en la parte superior, diarrea, boca seca, estreñimiento.
Piel y tejido subcutáneo: Comunes: incremento de la sudoración; muy raras: dermatitis alérgica*, dermatitis de contacto*, fotosensibilidad.
Tejido conectivo y musculoesquelético: Común: Artralgia, dolor muscular.
Trastornos generales y en el sitio de aplicación: Muy comunes: Reacciones en el sitio de aplicación*; Comunes: Dolor en el pecho*, dolor en las extremidades*, dolor, astenia y fatiga; No comunes: malestar, y síntomas similares a los de la gripa.
* La mayoría de las reacciones tópicas son menores y se solucionan rápidamente después de retirar el parche. Puede ser reportado dolor o sensación de pesadez en el miembro o el área alrededor de la cual se aplica el parche (ejemplo pecho).”

Nuevas interacciones:

No se han establecido interacciones clínicamente relevantes entre la terapia de reemplazo de nicotina y otras drogas. Se debe recordar a los profesionales de la salud que el hecho de dejar de fumar puede requerir el ajuste de algún tratamiento farmacológico.

Nuevo uso en embarazo y lactancia:
Embarazo: Las mujeres embarazadas primero deben tratar de dejar de fumar sin terapia de reemplazo nicotina. Sin embargo, si esto no funciona, el uso de parches transdérmicos de nicotina, únicamente se debe dar bajo la asesoría de un médico.

Lactancia: Las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia, pueden usar los parches, toda vez que el nivel de nicotina en la leche materna es más pequeño y menos peligroso que el humo del cigarrillo.

Nueva sobredosis:
Los signos y síntomas de una sobredosificación por parches de nicotina deberían ser los mismos que acompañan la intoxicación aguda de nicotina, incluyendo palidez, sudor frio, salivación, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, mareo, alteraciones de la visión y audición, temblor, confusión mental y debilidad, La postración, hipotensión, insuficiencia respiratoria y convulsiones, pueden aparecer ante grandes sobredosis.

Sobredosis por exposición tópica
Los parches deben ser removidos inmediatamente en el evento de una sobre dosis o si el paciente presenta signos de sobredosificación. El paciente debe buscar atención médica inmediatamente y la superficie de la piel debe ser lavada con agua y secada. No se debe usar jabón ya que se puede incrementar la absorción de la nicotina.

La nicotina continuará siendo entregada al torrente sanguíneo durante varias horas después de la retirada del parche, esto debido a un depósito de nicotina en la piel.

Sobredosis por ingestión
Toda ingesta de nicotina deberá suspenderse inmediatamente y el paciente deberá buscar atención médica inmediatamente y ser tratado sintomáticamente

Nuevas instrucciones de uso:

-Un nuevo parche se debe aplicar en un lugar diferente de la piel que este seca, limpia y sin pelo.
-Se debe presionar firmemente sobre la piel con la palma de la mano durante 10 segundos. No se debe usar el mismo sitio de piel para aplicar el parche durante al menos 7 días.
-Se debe evitar colocar el parche en las áreas donde la piel se pliega/arruga.
-No se debe aplicar sobre la piel enrojecida, agrietada o irritada.
-El parche debe mantenerse sellado en su bolsa protectora hasta que esté listo para su uso.
- El usuario debe lavarse las manos con agua después de manipular el parche, así mismo debe evitar el contacto con los ojos y la nariz.

- El agua no daña el parche transdérmico de nicotina, si se ha aplicado correctamente.
- El usuario puede bañarse, nadar o ducharse durante períodos cortos mientras usa el parchetransdérmico de nicotina.
- Se recomienda que el parche sea utilizado durante las 24 horas para optimizar el efecto contra la ansiedad matutina.

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

-Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de usar este producto consultar al médico en caso de: menores de 18 años, pacientes con dermatitis, alergias en la piel, enfermedades del corazón, de la tiroides u otras glándulas, del hígado o riñón, úlcera péptica, problemas circulatorios, presión arterial alta, diabetes y al estar bajo tratamiento con otros medicamentos como cafeína, teofilina, imipramida, pentazocina, insulina o medicamentos para la hipertensión, debido a que puede ser necesario ajustar la dosis. Si persisten las molestias, consulte a su médico.

Diabetes: los niveles de glucosa en sangre pueden presentar mayores variaciones cuando se deja de fumar, se esté usando o no Niquitin® parche transdermico, por lo que es importante que las personas con diabetes continúen el monitoreo de sus niveles de azúcar en sangre durante el uso del producto.

Pacientes hospitalizados por infarto en el miocardio, arritmias severas o accidente cerebro vascular que se consideren hemodinámicamente no estables deben ser alentados a dejar de fumar con intervenciones no farmacológicas. Si estas fallan, para este grupo de pacientes puede considerarse el uso de los parches de nicotina; no obstante, como la información sobre la seguridad del tratamiento en ellos es limitada, la iniciación se debe hacer bajo supervisión médica. Una vez los pacientes sean dados de alta del hospital, pueden utilizar normalmente el tratamiento de reemplazo con nicotina.

Convulsiones: se deben evaluar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios de la nicotina antes de usar este producto en personas que estén en terapia con anticonvulsivantes o con antecedentes de epilepsia considerando que se han reportado casos de convulsiones asociadas a la nicotina.

Si hay un incremento clínicamente significativo de efectos cardiovasculares o de otro tipo que puedan ser atribuidos a la nicotina, la dosis de los parches de nicotina deben ser disminuidos o suspendidos.

Las terapias de reemplazo de nicotina o de pre-suspensión de consumo de cigarrillo, no deben ser usadas en personas con enfermedad cardiovascular conocida, sin una evaluación previa del riesgo/beneficio, por parte de un médico.

Los usuarios deberán parar de usar el producto y consultar al médico si:

- **Presenta enrojecimiento de la piel, inflamación o erupción que no desaparece después de 4 días, o si se produce una reacción cutánea generalizada. Esto puede ser más probable si hay un historial de dermatitis.**
- **Los usuarios que inician el tratamiento de suspensión del cigarrillo con la terapia de reemplazo pre-suspensión, y presentan efectos exagerados, como los mencionados en la sección de sobredosis, deberán descontinuar el uso del cigarrillo y si los síntomas persisten, se debe remover el parche. Si los síntomas mejoran, el usuario puede volver a usar el parche.**
- **No deje al alcance o la vista de los niños, ni antes ni después de usarse. La dosis del parche puede causar intoxicaciones graves o letales a los niños**

Nuevas reacciones adversas:
Podrían aparecer un ligero enrojecimiento y comezón en la piel después de aplicar el parche, que generalmente desaparecen en un día. Es muy poco probable que aparezca una reacción más severa en la piel, si esto ocurre, quitar el parche y consultar al médico. Otros efectos que pueden ocurrir son nausea, ligero trastorno estomacal, tos, irritación de garganta, sequedad en la boca, síntomas de gripe, dolor muscular o articular y ligeros disturbios del sueño.

Los efectos adversos más frecuentes se presentan en el lugar de aplicación de los parches de nicotina.

Pueden presentarse otros eventos adversos que pueden estar relacionados con los efectos farmacológicos de la nicotina o de los efectos de la abstinencia relacionados con dejar de fumar.

Se han reportado ciertos síntomas como la depresión, irritabilidad, nerviosismo, inquietud, mal humor, ansiedad, somnolencia, problemas de concentración, insomnio y trastornos del sueño; estos pueden estar relacionados con los síntomas de abstinencia asociados con dejar de fumar.

Al dejar de fumar, sin tener en cuenta el medio, se puede esperar que se presente astenia, dolor de cabeza, mareos, tos o malestar similar a la gripa.

Los siguientes efectos no deseados han sido reportados en estudios clínicos y/o reportes espontáneos pos-comercialización.

Frecuencia: No comunes: ≥1/1000; <1/100, Muy raros: <1/10000; Comunes ≥ 1/100; <1/10; Muy comunes1≥10;

Sistema inmune: No comunes: Hipersensibilidad*; muy raras: reacciones anafilácticas.
Psiquiátricas: Muy comunes: Desordenes de sueño, incluyendo sueños no normales e insomnio. Comunes: Nerviosismo.
Sistema nervioso: Muy comunes: Dolor de cabeza, mareo. Comunes: Temblor
Cardiovasculares: Comunes: palpitaciones; No comunes: taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: disnea, faringitis, tos.
Gastrointestinales: Muy comunes: nausea, vómito. Comunes: Dispepsia, Dolor abdominal en la parte superior, diarrea, boca seca, estreñimiento.
Piel y tejido subcutáneo: Comunes: incremento de la sudoración; muy raras: dermatitis alérgica*, dermatitis de contacto*, fotosensibilidad.
Tejido conectivo y musculoesquelético: Común: Artralgia, dolor muscular.
Trastornos generales y en el sitio de aplicación: Muy comunes: Reacciones en el sitio de aplicación*; Comunes: Dolor en el pecho*, dolor en las extremidades*, dolor, astenia y fatiga; No comunes: malestar, y síntomas similares a los de la gripa.
*** La mayoría de las reacciones tópicas son menores y se solucionan rápidamente después de retirar el parche. Puede ser reportado dolor o sensación de pesadez en el miembro o el área alrededor de la cual se aplica el parche (ejemplo pecho).”**

Nuevas interacciones:

No se han establecido interacciones clínicamente relevantes entre la terapia de reemplazo de nicotina y otras drogas. Se debe recordar a los profesionales de la salud que el hecho de dejar de fumar puede requerir el ajuste de algún tratamiento farmacológico.

Nuevo uso en embarazo y lactancia:
Embarazo: Las mujeres embarazadas primero deben tratar de dejar de fumar sin terapia de reemplazo nicotina. Sin embargo, si esto no funciona, el uso de

parches transdérmicos de nicotina, únicamente se debe dar bajo la asesoría de un médico.
Lactancia: Las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia, pueden usar los parches, toda vez que el nivel de nicotina en la leche materna es más pequeño y menos peligroso que el humo del cigarrillo.

Nueva sobredosis:
Los signos y síntomas de una sobredosificación por parches de nicotina deberían ser los mismos que acompañan la intoxicación aguda de nicotina, incluyendo palidez, sudor frio, salivación, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, mareo, alteraciones de la visión y audición, temblor, confusión mental y debilidad, La postración, hipotensión, insuficiencia respiratoria y convulsiones, pueden aparecer ante grandes sobredosis.

Sobredosis por exposición tópica
Los parches deben ser removidos inmediatamente en el evento de una sobre dosis o si el paciente presenta signos de sobredosificación. El paciente debe buscar atención médica inmediatamente y la superficie de la piel debe ser lavada con agua y secada. No se debe usar jabón ya que se puede incrementar la absorción de la nicotina.

La nicotina continuará siendo entregada al torrente sanguíneo durante varias horas después de la retirada del parche, esto debido a un depósito de nicotina en la piel.

Sobredosis por ingestión
Toda ingesta de nicotina deberá suspenderse inmediatamente y el paciente deberá buscar atención médica inmediatamente y ser tratado sintomáticamente

Nuevas instrucciones de uso:

-Un nuevo parche se debe aplicar en un lugar diferente de la piel que este seca, limpia y sin pelo.
- Se debe presionar firmemente sobre la piel con la palma de la mano durante 10 segundos. No se debe usar el mismo sitio de piel para aplicar el parche durante al menos 7 días.
- Se debe evitar colocar el parche en las áreas donde la piel se pliega/arruga.
- No se debe aplicar sobre la piel enrojecida, agrietada o irritada.
- El parche debe mantenerse sellado en su bolsa protectora hasta que esté listo para su uso.

- El usuario debe lavarse las manos con agua después de manipular el parche, así mismo debe evitar el contacto con los ojos y la nariz.
- El agua no daña el parche transdérmico de nicotina, si se ha aplicado correctamente.
- El usuario puede bañarse, nadar o ducharse durante períodos cortos mientras usa el parchetransdérmico de nicotina.
- Se recomienda que el parche sea utilizado durante las 24 horas para optimizar el efecto contra la ansiedad matutina.

- Inserto versión 05 (Diciembre de 2014) GDS V7.0
- Información para prescribir Versión 05 (Diciembre de 2014) GDS V7.0

3.4.13. GERCIZAR 200 mg
GERCIZAR 1 g

Expediente : 20029564
Radicado : 2014074275
Fecha : 19/08/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 200 mg de gemcitabina clorhidrato, equivalente a gemcitabina base.

Cada vial x 50 mL contiene 1000 mg de gemcitabina clorhidrato, equivalente a gemcitabina base

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de: cáncer de vejiga: gemcitabina está indicada para el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino.
·Cáncer de páncreas: gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas.
·Cáncer de pulmón de células no pequeñas: gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (nsclc, non-small cell lung cáncer) localmente avanzado o metastásico. La monoterapia con gemcitabina puede considerarse en pacientes ancianos o aquellos con estado funcional 2.

·Cáncer de ovario: gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de enfermedad tras un intervalo libre de recurrencias de al menos 6 meses después del tratamiento de primera línea basado en platino.
·Cáncer de mama: gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, que han recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante/neoadjuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina, a menos que estuviera clínicamente contraindicada.

Contraindicaciones: Gemcitabina está contraindicada: en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
·Durante la lactancia advertencias y precauciones: Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión y al aumentar la frecuencia de dosificación.

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 las contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión NCDS 04 del 28 de Octubre de 2013
- Información para prescribir versión NCDS 04 del 28 de Octubre de 2013

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Gemcitabina está contraindicada:

En pacientes con hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipiente.

Advertencias y Precauciones:

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión y al aumentar la frecuencia de dosificación.

Toxicidad hematológica: Gemcitabína puede producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina antes cada dosis mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte

depresión de la médula ósea inducida por el fármaco se debe considera la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración generalmente resulta en la reducción de la dosis y raramente provoca su interrupción.

Los recuentos de sangre perisferíca pueden continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con supresión de la médula ósea el tratamiento se debe iniciar con precaución. Como con otros tratamientos citotoxicos, se debe considerar riesgo de depresión medular acumulativo cuando el tratamiento de gemcitabina se utiliza junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática o insuficiencia renal:

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o un antecedente médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis pueden conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

La evaluación dc laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas) debe realizarse periódicamente.

Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal ya que existe información insuficiente dc los estudios clínicos que permitan una recomendación de dosis clara para esta población de pacientes.

Trastorno cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardiacos y/o vasculares con gemcitabina se debe tener precaución especial con aquellos pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.

Efectos pulmonares

Se han notificado efectos pulmonares, a veces graves (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome dc dificultad respiratoria del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si tales efectos se desarrollaran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de soporte puede contribuir o mejorar la condición

Síndrome Hemolítico Uremico:

Los hallazgos clínicos consistentes con el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) se reportaron raramente en pacientes que recibían gemcitabina. Gemcitabina debe interrumpirse ante los primeros signos de cualquier evidencia anemia hemolítica microangiopática, tales como una caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, o LDH. La insuficiencia renal puede no se reversible con la interrupción del tratamiento y puede requerirse diálisis.

Sindrome de extravasación capilar

Se ha informado síndrome de extravasación capilar en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La condición a menudo es tratable si se reconoce de forma temprana y si se maneja apropiadamente; sin embargo se han informado casos letales. La condición incluye hiperpermeabilidad capilar sistémica durante la cual el líquido y los proteínas del espacio intravascular se fugan en el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, ganancía de peso, hípoalbumínemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Gemcitabina se debe interrumpir y se deben implementar medidas de apoyo si se desarrolla síndrome de extravasación capilar durante la terapia. Se puede presentar síndrome de extravasación capilar en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con síndrome de dificultad respiratoria.

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

Nuevas Contraindicaciones: Gemcitabina está contraindicada:

En pacientes con hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipiente.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión y al aumentar la frecuencia de dosificación.

Toxicidad hematológica: Gemcitabína puede producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina antes cada dosis mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión de la médula ósea inducida por el fármaco se debe considera la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración generalmente resulta en la reducción de la dosis y raramente provoca su interrupción.

Los recuentos de sangre perisferíca pueden continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con supresión de la médula ósea el tratamiento se debe iniciar con precaución. Como con otros tratamientos citotoxicos, se debe considerar riesgo de depresión medular acumulativo cuando el tratamiento de gemcitabina se utiliza junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática o insuficiencia renal:

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o un antecedente médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis pueden conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

La evaluación dc laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas) debe realizarse periódicamente.

Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal ya que existe información insuficiente dc los estudios clínicos que permitan una recomendación de dosis clara para esta población de pacientes.

Trastorno cardiovascular

Debido al riesgo de trastornos cardiacos y/o vasculares con gemcitabina se debe tener precaución especial con aquellos pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.

Efectos pulmonares

Se han notificado efectos pulmonares, a veces graves (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome dc dificultad respiratoria del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si tales efectos se desarrollaran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación

inmediata de medidas terapéuticas de soporte puede contribuir o mejorar la condición

Síndrome Hemolítico Uremico:

Los hallazgos clínicos consistentes con el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) se reportaron raramente en pacientes que recibían gemcitabina. Gemcitabina debe interrumpirse ante los primeros signos de cualquier evidencia anemia hemolítica microangiopática, tales como una caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, o LDH. La insuficiencia renal puede no se reversible con la interrupción del tratamiento y puede requerirse diálisis.

Sindrome de extravasación capilar

Se ha informado síndrome de extravasación capilar en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La condición a menudo es tratable si se reconoce de forma temprana y si se maneja apropiadamente; sin embargo se han informado casos letales. La condición incluye hiperpermeabilidad capilar sistémica durante la cual el líquido y los proteínas del espacio intravascular se fugan en el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, ganancía de peso, hípoalbumínemia, hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Gemcitabina se debe interrumpir y se deben implementar medidas de apoyo si se desarrolla síndrome de extravasación capilar durante la terapia. Se puede presentar síndrome de extravasación capilar en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con síndrome de dificultad respiratoria.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión NCDS 04 del 28 de Octubre de 2013 y la información para prescribir versión NCDS 04 del 28 de Octubre de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.14. NORVIR®TABLETAS

Expediente : 20019985
Radicado : 2015059631
Fecha : 2015/05/14
Interesado : AbbVie S.A.S

Composición: Cada tableta contiene ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: para el tratamiento de pacientes con infección por VIH cuando la terapia está justificada y basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: en pacientes con conocida hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes de la formula, embarazo, lactancia y daño hepático. Precaucion: por sus múltiples interacciones a través del sistema citocromo p450, debe establecerse estricta vigilancia con medicamentos administrados concomitantemente.

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
- Inserto e información para prescribir CCDS 02340215, Febrero de 2015

Nuevas Advertencias y Precauciones

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las Advertencias y Precauciones.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de Stevens-Johnson.

Reacciones hepáticas:
Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.
Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C

subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.
Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

Pancreatitis:
Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.
Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe descontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Diabetes mellitus/hiperglucemia:
Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que descontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Toxicidad en neonatos pretérmino:
No se ha establecido una dosis segura y efectiva de ritonavir solución oral en la población de neonatos pretérmino. Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (43.2% v/v) y propilenglicol (26.57% p/v). Ritonavir solución oral no debe ser administrado a neonatos pretérmino en el periodo postnatal inmediato, debido a posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el

etanol inhibe competitivamente el metabolismo del propilenglicol, lo cual puede conducir a elevación de la concentración. Los neonatos pretérmino pueden estar en un riesgo incrementado de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a una menor habilidad de metabolizar el propilenglicol, llevando así a acumulación y a potenciales eventos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que serán administrados a infantes deben tomarse en cuenta para evitar la toxicidad por estos excipientes.

Interacciones Fármaco-fármaco:

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoforma citocromo P3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopese el riesgo de efectos sistémicos por corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona pueden aumentar significativamente las concentraciones del propionato de fluticasona en plasma y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal, al ser coadministrado ritonavir con el propionato de fluticasona o budesonida, administrados inhalada o intranasalmente.

Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la coadministración de ritonavir con avanafil.

Debe ejercerse precaución particular al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil, en pacientes que reciben ritonavir. La coadministración de ritonavir con estos fármacos es de esperar que aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en eventos adversos asociados incrementados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso simultáneo de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Productos herbales:

Los pacientes que reciben ritonavir no deben usar productos que contengan Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), ya que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones en plasma de ritonavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:
Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina y lovastatina, son altamente dependientes de la isoforma CYP3A para el metabolismo, por consiguiente, el uso concomitante de ritonavir con la simvastatina o con la lovastatina, está contraindicado debido a un riesgo incrementado de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Debe ejercerse precaución y se debe considerar reducir la dosis si se usa ritonavir simultáneamente con la atorvastatina, que se metaboliza en un menor grado a la isoforma CYP3A4. Mientras que la eliminación de la rosuvastatina no depende de la isoforma CYP3A, se ha reportado una elevación de la exposición a la rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

Antagonista del alfa1-adrenorreceptor:
Basados en los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el ketoconazol, otro potente inhibidor de la isoforma CYP3A4 y alfuzosina, se espera un incremento significativo en la exposición a la alfuzosina en presencia de ritonavir (600 mg, administrados dos veces diarias). Por consiguiente, no debe coadministrarse la alfuzosina con ritonavir.

Antimicobacteriano
El saquinavir/ritonavir no deben administrase junto con el rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentando un aumento en las transaminasas hepáticas) si los 3 fármacos se administran concomitantemente.
La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

Inhibidor de la proteasa:
El tipranavir coadministrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas fatalidades. Se garantiza vigilancia extra en pacientes con hepatitis B crónica o con coinfección con hepatitis C, ya que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de hepatotoxicidad.

Resistencia/resistencia cruzada:

El potencial para la resistencia cruzada con el VIH entre los inhibidores de la proteasa, no se ha explorado completamente. Por consiguiente, se desconoce el efecto que tenga la terapia con ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa, administrados subsecuentemente o de común acuerdo.

Pruebas de laboratorio:
Se ha asociado a ritonavir con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK y el ácido úrico. Deben hacerse análisis de laboratorio adecuados antes de comenzar la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos, o si aparecen algunos signos o síntomas clínicos durante la terapia.

Hemofilia:
Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos sobre la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia Tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se suministró el factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, se continuó o se reintrodujo la terapia inhibidora de la proteasa. Se ha postulado una relación causal aunque no se ha establecido un mecanismo de acción.

Prolongación del intervalo PR:
Ritonavir ha mostrado causar una prolongación modesta asintomática del intervalo PR en algunos pacientes. Existen reportes raros de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes que reciben ritonavir, y con enfermedad estructural cardiaca subyacente y anormalidades preexistentes del sistema de conducción, o en pacientes que reciben fármacos que se sabe prolongan el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir). Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

El uso simultáneo de Saquinavir y ritonavir puede afectar la actividad eléctrica del corazón como prolongación de los intervalos QT ó PR.

Trastornos de los lípidos:
La terapia de ritonavir, sola o combinada, con saquinavir ha resultado en incrementos sustanciales en la concentración de los triglicéridos totales y del colesterol. El análisis de los triglicéridos y del colesterol debe hacerse antes de comenzar la terapia de ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos deben manejarse de forma clínicamente adecuada.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con el VIH, tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo el Norvir®. Durante la fase inicial de la terapia antirretroviral combinada, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales (tales como las infecciones producidas por el *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia o la tuberculosis) que pueden requerir evaluación y tratamiento adicional.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

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

Nuevas Advertencias y Precauciones

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las Advertencias y Precauciones.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de Stevens-Johnson.

Reacciones hepáticas:
Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.
Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución

al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.
Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.
Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe descontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Diabetes mellitus/hiperglucemia:

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que descontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Toxicidad en neonatos pretérmino:

No se ha establecido una dosis segura y efectiva de ritonavir solución oral en la población de neonatos pretérmino. Ritonavir solución oral contiene los

excipientes alcohol (43.2% v/v) y propilenglicol (26.57% p/v). Ritonavir solución oral no debe ser administrado a neonatos pretérmino en el periodo postnatal inmediato, debido a posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo del propilenglicol, lo cual puede conducir a elevación de la concentración. Los neonatos pretérmino pueden estar en un riesgo incrementado de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a una menor habilidad de metabolizar el propilenglicol, llevando así a acumulación y a potenciales eventos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que serán administrados a infantes deben tomarse en cuenta para evitar la toxicidad por estos excipientes.

Interacciones Fármaco-fármaco:

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoforma citocromo P3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopese el riesgo de efectos sistémicos por corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona pueden aumentar significativamente las concentraciones del propionato de fluticasona en plasma y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal, al ser coadministrado ritonavir con el propionato de fluticasona o budesonida, administrados inhalada o intranasalmente.

Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la coadministración de ritonavir con avanafil.

Debe ejercerse precaución particular al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil, en pacientes que reciben ritonavir. La coadministración de ritonavir con estos fármacos es

de esperar que aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en eventos adversos asociados incrementados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso simultáneo de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Productos herbales:
Los pacientes que reciben ritonavir no deben usar productos que contengan Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), ya que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones en plasma de ritonavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina y lovastatina, son altamente dependientes de la isoforma CYP3A para el metabolismo, por consiguiente, el uso concomitante de ritonavir con la simvastatina o con la lovastatina, está contraindicado debido a un riesgo incrementado de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Debe ejercerse precaución y se debe considerar reducir la dosis si se usa ritonavir simultáneamente con la atorvastatina, que se metaboliza en un menor grado a la isoforma CYP3A4. Mientras que la eliminación de la rosuvastatina no depende de la isoforma CYP3A, se ha reportado una elevación de la exposición a la rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

Antagonista del alfa1-adrenorreceptor:

Basados en los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el ketoconazol, otro potente inhibidor de la isoforma CYP3A4 y alfuzosina, se espera un incremento significativo en la exposición a la alfuzosina en presencia de ritonavir (600 mg, administrados dos veces diarias). Por consiguiente, no debe coadministrarse la alfuzosina con ritonavir.

Antimicobacteriano
El saquinavir/ritonavir no deben administrase junto con el rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentando un aumento en las transaminasas hepáticas) si los 3 fármacos se administran concomitantemente.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

Inhibidor de la proteasa:
El tipranavir coadministrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas fatalidades. Se garantiza vigilancia extra en pacientes con hepatitis B crónica o con coinfección con hepatitis C, ya que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de hepatotoxicidad.

Resistencia/resistencia cruzada:

El potencial para la resistencia cruzada con el VIH entre los inhibidores de la proteasa, no se ha explorado completamente. Por consiguiente, se desconoce el efecto que tenga la terapia con ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa, administrados subsecuentemente o de común acuerdo.

Pruebas de laboratorio:
Se ha asociado a ritonavir con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK y el ácido úrico. Deben hacerse análisis de laboratorio adecuados antes de comenzar la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos, o si aparecen algunos signos o síntomas clínicos durante la terapia.

Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos sobre la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia Tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se suministró el factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, se continuó o se reintrodujo la terapia inhibidora de la proteasa. Se ha postulado una relación causal aunque no se ha establecido un mecanismo de acción.

Prolongación del intervalo PR:

Ritonavir ha mostrado causar una prolongación modesta asintomática del intervalo PR en algunos pacientes. Existen reportes raros de bloqueo

aurículoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes que reciben ritonavir, y con enfermedad estructural cardiaca subyacente y anormalidades preexistentes del sistema de conducción, o en pacientes que reciben fármacos que se sabe prolongan el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir). Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

El uso simultáneo de Saquinavir y ritonavir puede afectar la actividad eléctrica del corazón como prolongación de los intervalos QT ó PR.

Trastornos de los lípidos:

La terapia de ritonavir, sola o combinada, con saquinavir ha resultado en incrementos sustanciales en la concentración de los triglicéridos totales y del colesterol. El análisis de los triglicéridos y del colesterol debe hacerse antes de comenzar la terapia de ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos deben manejarse de forma clínicamente adecuada.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con el VIH, tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo el Norvir®. Durante la fase inicial de la terapia antirretroviral combinada, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales (tales como las infecciones producidas por el *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia o la tuberculosis) que pueden requerir evaluación y tratamiento adicional.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es

-Inserto CCDS 02340215, Febrero de 2015 y la información para prescribir CCDS 02340215, Febrero de 2015

3.4.15. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082

Radicado : 2013151254
Fecha : 2013/12/18
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 solucion 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 cardiaca 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 éstres cardiovascular.

La inducción farmacológica de éstres cardiovascular puede estar asociado con serios eventos adversos como infarto del miocardio, arritmia, hipotensión, broncoconstrición 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.

3.4.16. LIBERTRIM® SDP

Expediente : 20008488
Radicado : 2014020662 / 2014109377 / 2014121458
Fecha : 22/09/2014
Interesado : Aulen Pharma S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión reconstituida contiene trimebutina 2 g y simeticona 2 g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo, lactancia. Evítese su uso en lactantes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 2014109377 en el sentido de aclarar:

Que mediante radicado No. 2014109377 se dio respuesta al auto No. 2014007726, indicando que mediante radicado No. 14074231 se presentó derecho de petición, solicitando aclaración del concepto emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.3.2, en el sentido de aprobar contraindicaciones y posología. Así mismo se adjuntó copia de la etiqueta y empaque.

Que se recibió respuesta del derecho de petición, ratificando que no se debe contestar el requerimiento por correspondencia

En este sentido el interesado solicita la modificación de las contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo, lactancia. No se administré a menores de 4 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que el interesado aunque incluye en grupo etario mayores de cuatro años, presenta una tabla de posología desde los 10 Kg, peso que corresponde a niños menores de 4 años., posología que no se ajusta al grupo etario aprobado.

3.4.17. CEFEPIME 1 g

Expediente : 19963653
Radicado : 2015035521
Fecha : 2015/03/24
Interesado : Farmalogica S.A.

Composición: Cada vial contiene 1000 mg de cefepime clorhidrato con arginina equivalente a 983 mg de cefepime base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por bacterias susceptibles tanto gram-positivas como gram-negativas incluyendo seudomonas resistentes. Infecciones respiratorias bajas incluyendo neumonías y bronquitis. Infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario, infecciones de piel y anexos, infecciones intraabdominales incluyendo peritonitis e infecciones biliares, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones en pacientes neutropenicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, embarazo, lactancia, menores de 6 años de edad.

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

- Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactamicos, embarazo, lactancia, menores de dos meses de edad. La aparición de cualquier manifestación alérgica exige la interrupción del tratamiento. La colitis seudomembranosa ha sido reportada con todos los antibióticos de amplio espectro incluyendo la cefepima, por lo

cual debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante el tratamiento. No atraviesa barrera hematoencefálica. Niños menores de dos meses

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, únicamente así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactamicos,

Nuevas precauciones o advertencias

Embarazo, lactancia, menores de dos meses de edad. La aparición de cualquier manifestación alérgica exige la interrupción del tratamiento. La colitis seudomembranosa ha sido reportada con todos los antibióticos de amplio espectro incluyendo la cefepima, por lo cual debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante el tratamiento.

Se retiró la frase "No atraviesa barrera hematoencefálica" por cuanto hay evidencia de que sí atraviesa BHE con efectos neurotóxicos potenciales asociados, aun cuando no sea útil clínicamente para el tratamiento de infecciones meníngeas.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1. NAZIL OFTENO

Expediente : 19985533
Radicado : 2015065903
Fecha : 2015/05/26
Interesado : Laboratorios Sophia de Colombia LTDA

Composición: cada mL de solución oftálmica contiene: nafazolina clorhidrato 1mg

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Descongestionante de la conjuntiva

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución en pacientes con hipertiroidismo, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y glaucoma de ángulo cerrado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el cambio de condición de venta a venta libre de acuerdo a lo indicado en el acta 03 de 2015 numeral 3.11.9 e inserto versión 32360.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que el producto de la referencia se encuentra incluido en el listado de medicamentos de venta libre – OTC.

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. TINILATO®

Expediente : 20071286
Radicado : 14031262/2013149438/2014142405/2015068044
Fecha : 2015/05/29
Interesado : Procaps S.A
Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 400 mg de Ibuprofeno + 130 mg de Cafeína.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina.

Indicaciones: Analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroideo con acción analgesica; está indicado para el tratamiento de dolor originado por cólico menstrual, dolor de cabeza, muscular, dental y de oídos.

Tratamiento de artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, osteoartritis, gota aguda, dolores musculares esqueléticos incluyendo bursitis, fibrositis, lumbago, tenosinovitis, dolor de cuello y mialgias, lesiones musculares como esguinces y torceduras, dismenorrea primaria y odontalgias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Broncoespasmos, como ocurre con todos los antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse en pacientes con afecciones cardiovasculares, angina de pecho con historia de arritmias, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal reciente, insuficiencia renal y tratamiento de hipertensión ni administrar a menores de 12 años, ni en el último trimestre del embarazo.

Precauciones:

- Lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedad mixta del tejido conectivo.
-Antecedentes de padecimientos gastrointestinales o de enfermedad acidopéptica o enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
-Hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca.
-Enfermedad renal (depuración de creatinina sérica mayor que 8 mg/dl, o depuración de creatinina menor de 15 ml/min).
-Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).
-Hipersensibilidad a antiinflamatorios o antirreumáticos.
-Ibuprofeno puede provocar broncospasmo e inducir crisis de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Factores de riesgo son: asma bronquial, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Esto también aplica a pacientes con reacciones alérgicas (erupción cutánea, prurito, urticaria) a otras sustancias

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años:
Tomar entre 1 y 2 cápsulas de Ibuprofeno+Cafeína cada 8 horas sin exceder una dosis máxima diaria de 6 cápsulas al día

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Litio: La administración simultánea de Ibuprofeno+Cafeína y productos que contienen litio pueden incrementar la concentración sérica de litio.

AINEs: La administración simultánea de Ibuprofeno+Cafeína y otros AINEs puede incrementar el riesgo de úlcera y sangrado gastrointestinal.

Anticoagulantes (cumarina, heparina): La administración simultánea de Ibuprofeno+Cafeína y anticoagulantes incrementa el riesgo de sangrado debido a la inhibición de la función plaquetaria y daño a la mucosa gastroduodenal.

Ciclosporina: Puede aumentar la nefrotoxicidad de ciclosporina.

Metotrexate: La coadministración de Ibuprofeno+Cafeína con metotrexate puede elevar las concentraciones de éste e incrementar la toxicidad de esta sustancia.
Diuréticos y antihipertensivos, por ejemplo inhibidores de ECA: Puede disminuir el efecto antihipertensivo.

Diuréticos ahorradores de potasio: La administración conjunta de Ibuprofeno+Cafeína con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hipercaliemia.

Glucocorticoide sistémico y alcohol: Puede aumentar el riesgo de daño a la mucosa gastrointestinal y prolongación del sangrado debido a sus efectos aditivos.

Ácido acetilsalicílico: El ibuprofeno interfiere con el efecto de la inhibición de la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico si se toma antes o hasta dos horas después de éste último.

Cafeína: Ibuprofeno+Cafeína puede interactuar con medicamentos que se eliminan vía el citocromo P-450 como norfloxacina o ciprofloxacina.

La cafeína reduce la excreción de la teofilina e incrementa la potencial dependencia de las sustancias del tipo de la efedrina.

Los anticonceptivos orales, cimetidina y disulfiram producen disminución en el metabolismo de cafeína; los barbitúricos y el tabaco la aceleran.
El uso simultáneo de los inhibidores de girasa como los ácidos quinolcarboxílicos pueden retrazar la eliminación de la cafeína y sus metabolitos como paraxantina. La administración concomitante de cafeína con simpaticomiméticos y tiroxina potencia algunas reacciones adversas como taquicardia

Efectos Adversos: En general: Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo erupción cutánea, prurito incluso facial, angioedema, disnea, asma, taquicardia, hipotensión y estado de choque.

En casos raros se pueden observar síntomas de meningitis aséptica como rigidez de nuca, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación en particular en pacientes con antecedentes de trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo).

Sistema nervioso central: Cefalea, vértigo, tinnitus, insomnio, somnolencia, agitación, irritabilidad. En casos aislados se puede presentar depresión y/o reacciones psicóticas.

Sistema digestivo: Desórdenes gastrointestinales, por ejemplo dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náusea, vómito y enfermedad acidopéptica. Esto en casos excepcionales puede causar anemia. El uso indiscriminado puede causar daño hepático.

Sistema hematopoyético y linfático: En casos raros se pueden observar anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis.
Piel y anexos: Reacciones severas de la piel como eritema multiforme; alopecia.

Órganos de los sentidos: Visión borrosa, ambliopía y escotomas.
Sistema renal/genitourinario: Puede aumentar las concentraciones de urea sérica, puede causar edema, insuficiencia, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis papilar y poliuria.
Toxicidad aguda: Ibuprofeno tiene un amplio margen de seguridad, ya que no se han observado síntomas graves de intoxicación en humanos aun con dosis superiores a 40g.

La cafeína en dosis altas (> 600 mg al día) puede producir efectos a nivel cardiovascular como taquicardia, ansiedad, ataques de pánico e insomnio.
Debe instaurarse tratamiento sintomático por sobredosis de cafeína.

Toxicidad crónica: La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno se ha manifestado en varias especies de animales principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal. La acción ulcerogénica se desarrolló con una dosis de 300 mg/kg y 180 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente y con una dosis baja de 8 mg/kg en perros

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015011782, generada por conceptos emitidos mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.1.6.2., y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.6.6.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra argumentos para reconsiderar la negativa a recomendar la asociación propuesta por el interesado: 400 mg/130 mg, de ibuprofeno/cafeína respectivamente, por cuanto incrementa innecesariamente la concentración del componente de cafeína con respecto a otras asociaciones aceptadas en Normas Farmacológicas a riesgo

de mayores efectos adversos, riesgo que se incrementaría de acuerdo con la posología recomendada para ibuprofeno en virtud de la vida media de este principio activo. Por lo anterior, se ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.6.6., en el sentido de recomendar negar el producto de la referencia.

3.8.2. SYLVANT™100 mg
SYLVANT™400 mg

Expediente : 20079305
Radicado : 2014081666/2014159105/2015067783
Fecha : 2015/05/29
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Cilag AG

Composición:
Sylvant™ 400 mg
Cada vial contiene 420.0 mg de Siltuximab

Sylvant™100 mg
Cada vial contiene 110.0 mg de Siltuximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Sylvant™ se indica para el tratamiento de pacientes con la enfermedad multicéntrica de Castleman (MCD) que son virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativos y virus del herpes humano-8 (HHV-8) negativos

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

Precauciones y Advertencias:
Parámetros de lípidos: Se observaron elevaciones en los triglicéridos y el colesterol (parámetros de lípidos) en pacientes tratados con Sylvant™. Los pacientes se deben manejar según los lineamientos clínicos vigentes para el manejo de la hiperlipidemia.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad: Durante la perfusión IV de Sylvant™, las reacciones de perfusión leves a moderadas pueden mejorar tras la disminución o interrupción de la perfusión. Tras la resolución de la reacción, se puede considerar reiniciar la perfusión con una tasa de perfusión inferior y una administración

clínica de antihistamínicos, acetaminofen y corticosteroides. Para los pacientes que no toleran la perfusión tras estas intervenciones, se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant™.

Neoplasias: Los medicamentos inmunomodulatorios pueden aumentar el riesgo de neoplasias. De acuerdo con la experiencia limitada con siltuximab los datos actuales no sugieren ningún riesgo de neoplasia.

Perforación gastrointestinal: Se ha informado perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos de siltuximab, aunque no en ensayos de MCD. Utilice con precaución en pacientes que pueden tener un riesgo mayor de perforación GI. Evalúe de inmediato a los pacientes que presenten síntomas que puedan sugerir o asociarse con una perforación GI.

Advertencias:

Infecciones graves activas concurrentes: Se deben tratar las infecciones, entre ellas las infecciones localizadas, antes de la administración de Sylvant™. Se observaron infecciones graves, como por ejemplo, neumonía y sepsis, durante los estudios clínicos. Sylvant™ puede enmascarar signos y síntomas de inflamación aguda, entre ellos, supresión de fiebre y de reactantes de fase aguda tales como la proteína C reactiva (PCR). Por lo tanto, los prescriptores deben monitorizar con diligencia a los pacientes que reciben tratamiento a fin de detectar infecciones graves.

Vacunas: No se deben administrar vacunas vivas y atenuadas de manera concurrente o 4 semanas antes de iniciar la administración de Sylvant™, dado que no se ha establecido seguridad clínica y debido a que la inhibición de IL 6 puede interferir con la respuesta inmune normal a nuevos antígenos.

Durante o después de la perfusión, se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant™ en pacientes que presenten reacciones graves de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (por ejemplo, anafilaxia). El manejo de las reacciones de perfusión graves se debe dictar mediante los signos y síntomas de la reacción. Tanto el personal como el medicamento adecuados deben estar disponibles para tratar la anafilaxia, si ocurre.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes (>20% de pacientes) durante el tratamiento con Sylvant™ en los estudios clínicos de MCD fueron las siguientes: infección de las vías respiratorias superiores, prurito y erupción maculopapular. La reacción adversa más grave asociada con la administración de Sylvant™ fue la reacción anafiláctica. Reacciones relacionadas con la perfusión e

hipersensibilidad: En los estudios clínicos, Sylvant™ estuvo asociado con una reacción relacionada con la perfusión o con reacción de hipersensibilidad en el 4,8% (reacción grave en el 0,8%) de los pacientes tratados con la monoterapia de Sylvant™.

Interacciones: En los estudios no clínicos, IL 6 es conocido por disminuir la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión del bioactivo IL 6 mediante el siltuximab puede ocasionar el aumento del metabolismo de sustratos del CYP450, dado que se normalizará la actividad enzimática del CYP450. Por lo tanto, la administración de Sylvant™ con sustratos del CYP450 que tienen un índice clínico estrecho cuenta con la posibilidad de cambiar los efectos clínicos y la toxicidad del medicamento debido a las alteraciones en las vías del CYP450. Tras el inicio o la interrupción de Sylvant™ en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP450 y tienen un índice clínico estrecho, se recomienda el monitoreo del efecto (por ejemplo, warfarina) o la concentración del medicamento (por ejemplo, ciclosporina o teofilina). La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario. El efecto de Sylvant™ en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir durante varias semanas luego de la interrupción del tratamiento. Además, los prescriptores deben ser prudentes al administrar Sylvant™ en forma conjunta con medicamentos del sustrato del CYP3A4 donde una disminución en la eficacia (por ejemplo, anticonceptivos orales) no sería deseada

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Sylvant™ 11 mg/kg se coloca durante 1 hora como perfusión intravenosa administrada cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.
Se deben realizar pruebas de laboratorio hematológicas antes de cada dosis del tratamiento con Sylvant™ durante los primeros 12 meses y cada 3 ciclos de la administración de la dosis posteriormente. El prescriptor debe considerar el retraso del tratamiento si no se cumplen los criterios terapéuticos establecidos relacionados con Recuento absoluto de neutrófilos, Recuento de plaquetas, hemoglobina antes de la administración de Sylvant™. No se recomienda la reducción de la dosis.

Grupo etario: Mayores de 18 años.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No.

2015015391 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.1.2.

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. 03 de 2015, numeral 3.1.1.2., por cuanto se requieren estudios fase III para demostrar la eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta, teniendo en cuenta los resultados del estudio fase II, como la supervivencia global y la alta variabilidad en la respuesta de los pacientes reflejada en los intervalos de confianza.

3.8.3. TRINOMIA 100 mg/20 mg/10 mg CÁPSULAS DURAS
TRINOMIA 100 mg/20 mg/5 mg CÁPSULAS DURAS
TRINOMIA 100 mg/20 mg/2,5 mg CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20088260
Radicado : 2015006539/2015031736/2015078008
Fecha : 19/06/2015
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S
Fabricante : Ferrer Internacional S.A.

Composición:

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 5 mg de ramipril.

Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 2,5 mg de ramipril.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Trinomia está indicado en la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, como tratamiento de sustitución en pacientes adultos controlados de

forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima de conversión de la angiotensina) o a la tartrazina.
- Hipersensibilidad a la soja o a los cacahuetes.
- En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos.
- Ulceras intestinales y gástricas agudas.
- Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg.
- Pacientes con pólipos nasales asociados al asma inducido o exacerbado por el ácido acetilsalicílico.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas que excedan en3 veces el límite superior normal.
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con tipranavir o ritonavir.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o por angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAII]).
- Tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa.
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcionante.
- No debe administrarse ramipril a pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- Niños y adolescentes menores de 18 años. En niños menores de 16 años con fiebre, gripe o varicela, existe riesgo de síndrome de Reye.

Precauciones y advertencias: Trinomia debe utilizarse solo como tratamiento de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

Reacciones adversas:

En las tablas siguientes se describen los efectos indeseables registrados con el ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril.

Tabla 3: Reacciones adversas registradas con ácido acetilsalicílico muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Raras a muy raras:	- Se han notificado hemorragias graves que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales, por ejemplo hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada y/o tratamiento concomitante con anticoagulantes. - Se observan hemorragias como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia cutánea o hemorragia genitourinaria, con una posible prolongación del tiempo de coagulación (ver sección 4.4). Este efecto puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión.
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Poco frecuentes: Muy raras:	- Molestias gastrointestinales como pirosis, náuseas, vómitos, gastralgia y diarrea. - Hemorragia gastrointestinal menor (microhemorragia). - Úlceras gastrointestinales. - Hemorragia gastrointestinal. - Anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo. - Inflamación gastrointestinal. - Perforación de una úlcera gastrointestinal. Informe inmediatamente a su médico si observa heces negras o sangre en vómitos (signos de hemorragia gástrica grave).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes:	- Broncoespasmo paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal.
Trastornos del sistema nervioso	- Los síntomas de sobredosis pueden ser cefalea, mareos, hipoacusia, acúfenos y confusión mental (ver sección 4.9).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes: Muy raras:	- Reacciones cutáneas. - Eritema multiforme.
Trastornos del sistema inmunológico Raras:	- Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (con los siguientes posibles síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke).
Trastornos hepatobiliares Muy raras:	- Elevación de los valores en las pruebas de función hepática.
Trastornos renales y urinarios Muy raras:	- Insuficiencia renal
Trastornos del metabolismo y la nutrición Muy raras:	- Hipoglucemia. - En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota.

Interacciones:

Ácido acetilsalicílico: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

- Tratamiento con anticoagulantes y trombolíticos: El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia si se toma antes o al mismo tiempo que un tratamiento anticoagulante y trombolítico. Por consiguiente, se vigilará a los pacientes en tratamiento anticoagulante y trombolítico para detectar signos de hemorragia interna y externa.

- Otros inhibidores de la agregación plaquetaria: Los inhibidores de la agregación plaquetaria como ticlopidina y clopidogrel pueden prolongar el tiempo de coagulación.

- Otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos y antirreumáticos: Estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales.

- Glucocorticosteroides sistémicos (excepto la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison): Los glucocorticosteroides sistémicos aumentan el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.

- Alcohol: El alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.

- Digoxina: Los AINE aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda la vigilancia de los niveles plasmáticos de digoxina durante el tratamiento concomitante o la interrupción de Trinomia.

- Antidiabéticos, incluida la insulina: La administración concomitante de Trinomia y antidiabéticos, incluida la insulina, aumenta el efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Se recomienda el control de la glucemia.

- Metotrexato: Los salicilatos pueden desplazar al metotrexato de su unión a las proteínas del plasma y reducir su aclaramiento renal, lo que induce concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato. Está contraindicado el tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg. Para dosis de metotrexato inferiores a 15 mg semanales, debe hacerse un seguimiento de la función renal y el hemograma, especialmente al inicio del tratamiento.

- Ácido valproico: Los salicilatos pueden desplazar al ácido valproico de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Los ISRS aumentan el riesgo de hemorragia, especialmente gastrointestinal, por sus efectos sinérgicos.

- Diuréticos: Los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes deshidratados.

En caso de uso simultáneo de Trinomia y diuréticos, se recomienda vigilar la adecuada hidratación de los pacientes.
- Uricosúricos: El tratamiento concomitante con Trinomia reduce el efecto de los uricosúricos y aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico al reducir su excreción.

- Inhibidores de la ECA: Aunque se ha descrito que el ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA reduciendo la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, varios estudios han demostrado una interacción negativa de los inhibidores de la ECA con dosis altas de ácido acetilsalicílico (es decir, ≥ 325 mg), pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (es decir, ≤ 100 mg).

- Ibuprofeno: No hay pruebas concluyentes respecto al potencial de interacción cuando el ácido acetilsalicílico se combina con ibuprofeno a largo plazo, aunque algunos datos experimentales han demostrado una reducción del efecto sobre la agregación plaquetaria.

- Ciclosporina: Los AINE pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

- Vancomicina: El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

- Interferón α: El ácido acetilsalicílico puede reducir el efecto del interferón α.

- Litio: Los AINE reducen la eliminación de litio, de manera que los niveles plasmáticos de este elemento pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE. Si es necesaria tal combinación, deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, el ajuste y la retirada del tratamiento.

- Antiácidos: Los antiácidos pueden aumentar la eliminación renal de salicilatos por alcalinización de la orina.

- Barbitúricos: El ácido acetilsalicílico aumenta los niveles plasmáticos de barbitúricos.

- Zidovudina: El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de zidovudina, por inhibición competitiva de la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsomal hepático.

- Fenitoína: El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína.

- Pruebas analíticas: El ácido acetilsalicílico puede alterar los resultados de los análisis siguientes.

- Sangre: Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, colesterol, creatina cinasa, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), tiroxina unida a globulinas, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; disminución (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triyodotironina, ácido úrico y aclaramiento de creatinina; disminución (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina cinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

- Orina: Disminución (biológica) de estriol; disminución (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxiindolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.
Atorvastatina: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

- Efecto sobre atorvastatina de la coadministración de otros fármacos

Atorvastatina se metaboliza por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras como por ejemplo el transportador OATP1B1 que favorece su captación hepática.

La administración concomitante de fármacos inhibidores de la CYP3A4 o las proteínas transportadoras puede elevar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y el riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros fármacos con potencial para inducir miopatía, como los derivados del ácido fíbrico y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4:
Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado su capacidad para elevar sustancialmente las concentraciones de atorvastatina. Debe evitarse en la medida de lo

posible la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, laritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de las proteasas del VIH como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Si no puede evitarse la coadministración de estos fármacos con atorvastatina, se recomienda realizar el apropiado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1). Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía con el uso de eritromicina junto con estatinas. Aún no han concluido los estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo con atorvastatina Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y coadministrados con atorvastatina pueden aumentar la exposición a atorvastatina. Por tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico tras el inicio de la dosis del inhibidor o después de un ajuste de la misma. Inductores de la CYP3A4 La administración concomitante de atorvastatina con inductores de la citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hipérico) puede inducir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina (inducción de la CYP450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 que favorece la captación por los hepatocitos) se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos es, sin embargo, desconocida y, si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar la eficacia del tratamiento.

Inhibidores de las proteínas transportadoras
Los inhibidores de las proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores para la captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un seguimiento clínico para controlar la eficacia del tratamiento.
Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico. El uso de fibratos en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, como rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede aumentar por el uso concomitante de derivados del ácido

fíbrico y atorvastatina. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un adecuado seguimiento de los pacientes.

Ezetimiba:
El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede, por tanto, aumentar por el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.
Colestipol
Cuando se administró colestipol junto con atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se redujeron (aproximadamente un 25 %). Sin embargo, el efecto sobre los lípidos fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se coadministraron que cuando se administró cualquiera de estos medicamentos en monoterapia.

Ácido fusídico:
No se han realizado estudios de interacción entre atorvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, en la experiencia posterior a la comercialización se han comunicado acontecimientos de carácter muscular, incluida rabdomiólisis, cuando se administró de forma concurrente atorvastatina y ácido fusídico.
No se conoce el mecanismo de esta interacción. Se seguirá adecuadamente a los pacientes y podría ser necesaria la suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

- Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de atorvastatina

Digoxina:
Cuando se coadministraron 10 mg de atorvastatina con distintas dosis de digoxina, las concentraciones de digoxina en el estado estacionario aumentaron ligeramente. Deberá monitorizarse adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.
Anticonceptivos orales:
La coadministración de atorvastatina y anticonceptivos orales eleva las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

Warfarina:
En los estudios clínicos con pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la coadministración de 80 mg diarios de atorvastatina con warfarina redujo ligeramente (aproximadamente 1,7 segundos) el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de administración; los valores se normalizaron a los 15 días del tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han comunicado muy raros casos de interacciones con

anticoagulante clínicamente significativas, en los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina tanto antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina como frecuentemente durante el mismo, a fin de garantizar que no se altere significativamente este parámetro. Tras confirmar la estabilidad del tiempo de protrombina, sus valores pueden controlarse a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se interrumpe la administración de Trinomia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Tabla 1: Efecto de la coadministración de otros fármacos sobre la farmacocinética de atorvastatina

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC[&]	Recomendación clínica[#]
Tipranavir 500 mg 2 veces/día/ritonavir 200 mg veces/día, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	Trinomia está contraindicado en estos casos.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	20 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 5,9 veces	Sin recomendaciones específicas. En dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda realizar un seguimiento clínico de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg 2 veces/día, 9 días	80 mg 1 vez/día durante 8 días	↑ 4,4 veces	
Saquinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir (300 mg 2 veces/día los días 5-7, aumentado a 400 mg 2 veces/día el día 8), días 5-18, 30 minutos después de la dosis de atorvastatina	40 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,9 veces	
Darunavir 300 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 9 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,3 veces	
Itraconazol 200 mg 1 vez/día, 4 días	40 mg, DU	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1400 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,3 veces	
Nelfinavir 1250 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 1,7 veces^	Sin recomendaciones específicas.
Zumo de pomelo, 240 ml DU*	40 mg, DU	↑ 37 %	No se recomienda la ingestión concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg 1 vez/día, 28 días	40 mg, DU	↑ 51 %	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes tras el inicio del tratamiento con diltiazem o después de un ajuste de la dosis.
Eritromicina 500 mg 2 veces/día, 7 días	10 mg, DU	↑ 33 %^	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, DU	80 mg, DU	↑ 18 %	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ menor del 1 %	Sin recomendaciones específicas.
Antiácidos de hidróxidos de aluminio y magnesio en suspensión, 30 ml 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ 35 %^	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg 1 vez/día, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41 %	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (coadministrado)	40 mg, DU	↑ 30 %	Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (dosis separadas)	40 mg, DU	↓ 80 %	
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 35 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg 1 vez/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 3 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

& Los datos presentados como cambio x veces representan una relación simple entre atorvastatina en monoterapia y atorvastatina coadministrada (es decir, 1 vez = sin cambio). Los datos presentados como cambio en % representan el porcentaje de diferencia relativo a atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio).

Ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5 para una explicación del significado clínico.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por la CYP3A4. La ingestión de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo reduce también el AUC en un 20,4 % para el metabolito ortohidroxílico activo. Grandes cantidades de zumo de pomelo (1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los productos activos (atorvastatina y metabolitos).

^ Actividad equivalente de atorvastatina total

El aumento se indica como "↑" y la disminución como "↓"

1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única; 2 veces/día = dos veces al día; 4 veces/día = cuatro veces al día

Ramipril: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

Combinaciones contraindicadas:
Los tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, por el aumento de riesgo de reacciones anafilactoides graves. Si se requiere dicho tratamiento, debe considerarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase distinta de antihipertensivos.

Precauciones de uso:
- Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumenten la potasemia (como antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima, tacrolimús): Puede producirse hiperpotasemia y, por consiguiente, es necesario vigilar estrechamente la potasemia.

- Antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingestión aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Se debe anticipar un aumento del riesgo de hipotensión.

- Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (p. ej., isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril: Se recomienda el control de la presión arterial.

- Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas.

- Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este elemento. Debe vigilarse la litemia.

- Antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda el control de la glucemia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:
Los pacientes actualmente controlados con dosis terapéuticas equivalentes de ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a cápsulas de Trinomia.

Se iniciará el tratamiento bajo supervisión médica. Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día.
Población pediátrica
Trinomia está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Poblaciones especiales:
Pacientes con insuficiencia renal: La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina:
- Si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg;
- Si el aclaramiento de creatinina está entre 30-60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 5 mg;
En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), Trinomia está contraindicado.

Pacientes con insuficiencia hepática: Trinomia debe administrarse con precaución en caso de insuficiencia hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. A los pacientes que desarrollen signos o síntomas indicativos de daño hepático se les deben realizar pruebas de función hepática. A los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas se les debe realizar un seguimiento hasta que se resuelva la(s) anomalía(s). Si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda suspender el tratamiento con Trinomia. Además, la dosis máxima diaria de ramipril en estos pacientes es de 2,5 mg. En pacientes con insuficiencia hepática grave o activa, Trinomia está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada:
En pacientes ancianos y frágiles, el tratamiento debe iniciarse con precaución por un mayor riesgo de reacciones adversas.
Forma de administración

Trinomia cápsulas duras se administra por vía oral.

Trinomia debe administrarse por vía oral como cápsula única diaria, preferiblemente después de una comida.
Trinomia debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragar. La cápsula no debe abrirse. El sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos. No se debe consumir zumo de pomelo mientras se tome Trinomia.

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 recurso de reposición contra la resolución No. 2015019525 generada por concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.4.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica de la nueva asociación
-Información para prescribir versión 1.0 Diciembre de 2013

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. 06 de 2015, numeral 3.1.4.2., por cuanto en la Norma Farmacológica 8.2.4.0.N40, se establece lo siguiente: "No se aceptan asociaciones de hipolipemiantes con otros fármacos por no existir justificación terapéutica".

Adicionalmente la Sala considera que por tratarse del manejo de dos patologías (hipertensión arterial y dislipidemia), y la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, el manejo y la selección de los medicamentos, debe obedecer al criterio médico para ajustarse a las características individuales y las posibles variaciones farmacoterapéuticas de uno, dos o los tres principios activos.

3.8.4. ETANERCEPT 25mg
ETANERCEPT 50mg

Expediente : 20071962
Radicado : 2013153442/2015077779

Fecha : 19/06/2015
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Shanghai Celgen Bio-Pharmaceutical CO., LTD

Composición: Proteína de fusión: Receptor-Ig TNF humano recombinante 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (dames) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más dames ha sido inadecuada. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriaris en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Etanercept está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con Etanercept no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en Artritis Reumatoidea. y niños menores de 6 años en psoriasis.

Precauciones y Advertencias:

Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica). Recientemente se ha informado de algunos casos de cáncer conocido como linfoma hepatoesplénico de células t o linfoma hstcl, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes en tratamiento por la enfermedad de crohn y colitis ulcerosa con medicamentos

bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en tratamiento concomitante de azatioprina y/o mercaptopurina.

Advertencias: Reacciones alérgicas: se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. La terapia con etanercept se debe suspender inmediatamente si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica.

Inmunosupresión: existe la posibilidad que las terapias anti-factor de necrosis tumoral incluyendo etanercept puedan afectar las defensas del huésped contra infecciones y procesos malignos debido a que el tnf media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmune celular. Se desconoce cómo el tratamiento con etanercept podría influenciar el desarrollo y curso de enfermedades malignas e infecciones activas y/o crónicas.

Infecciones: se han reportado infecciones serias y sepsis incluyendo episodios fatales en pacientes que reciben etanercept, sin embargo la incidencia de infecciones serias es similar a lo reportado con placebo.

La incidencia de tuberculosis reportada en los estados unidos es de 6.4 casos por 100.000 habitantes y 14.3 casos por cada 100.000 pacientes tratados con etanercept. No se conoce información sobre la incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoidea no tratados con medicamentos anti-tnf. Se debe evitar el inicio de etanercept en pacientes con tuberculosis activa incluyendo crónica o localizada.

Reacciones adversas: En general el etanercept es un medicamento bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es molestia en el sitio de la inyección. Otros efectos adversos reportados con etanercept pero con una frecuencia similar a placebo son infección, cefalea, rinitis, náusea. El uso de etanercept se ha asociado a eventos adversos serios incluyendo cáncer, asma, infecciones y falla cardiaca que son reportados con frecuencia similar en pacientes que reciben placebo. En algunos casos se han reportado trastornos desmielinizantes (nuevos episodios y exacerbaciones) en pacientes en tratamiento con etanercept como mielitis, neuritis óptica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos. La tasa de eventos adversos en pacientes mayores de 65 años es similar a la observada en menores de 65 años.

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra:

Se observó que pacientes adultos tratados con Etanercept y anakinra tienen una tasa

superior de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con Etanercept o anakinra solos (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo, se observó que los pacientes tratados con Etanercept y anakinra después de recibir metotrexato tuvieron una mayor tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia que los pacientes tratados sólo con Etanercept (ver secciones Precauciones y Reacciones adversas). La combinación de Etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por lo tanto no se recomienda.

Tratamiento concomitante con abatacept:

En los estudios clínicos, el uso concomitante de abatacept y Etanercept dio como resultado una mayor incidencia de eventos adversos serios pero no demostró un mayor beneficio clínico. Por lo tanto, no se recomienda este uso.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina:

En un estudio clínico, los pacientes adultos que fueron tratados con dosis establecidas de sulfasalazina y Etanercept experimentaron una disminución estadísticamente significativa en los recuentos medios de glóbulos blancos, en comparación con los grupos tratados con Etanercept o sulfasalazina solos. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción

No interacción:

En los ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Etanercept se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.
No se observaron interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente significativas en estudios con digoxina o warfarina.

Dosificación y Grupo Etario: Este producto debe ser utilizado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las patologías en las cuales se encuentra indicado. La dosis recomendada en pacientes adultos es de 25 - 50 mg administrados una vez por semana.

Vía de Administración: Subcutánea.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015016035 generada por concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.3.5., dado que la respuesta no es satisfactoria con respecto al requerimiento hecho por la Sala, teniendo en cuenta que el ejercicio de comparabilidad debe ser hecho en todas las fases del desarrollo. Adicionalmente no presentan estudios de inmunogenicidad con su molécula.

3.8.5. BLU- DOL®

Expediente : 20077448
Radicado : 2014061973/2015067950/2015034633
Fecha : 2015/05/29
Interesado : Compañía de Representaciones Médicas S.A. C.T.P. Medica S.A.
Fabricante : DR R Pfleger GmbH

Composición: Cada supositorio contiene:

Paracetamol 125 mg en 1 gramo
Paracetamol 250 mg en 1 gramo

Forma farmacéutica: Supositorios

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al paracetamol o cualquiera de los otros ingredientes.
Hipersensibilidad a la soya o maní.

Enfermedad hepática severa (Child – Pugh < 9)

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al recurso de reposición interpuesto contra la resolución No. 2015009902 en el sentido de allegar inserto versión 20 de Julio de 2010, Información para prescribir versión 20 de Julio de 2010 y validación del método analítico.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicas de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en lo relacionado con la posología de acetaminofén en niños.

3.8.6. VIMIZIM® 1mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20077347
Radicado : 2014061138/2014135768/2015003719/2015056005/2015056760/2015061788
Fecha : 2015/05/06
Interesado : Biomarin Colombia Ltda
Fabricante : Biomarin Pharmaceutical INC

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente al Artículo segundo de la Resolución No. 2015011784, generada por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.1.3., lo anterior para que se declare el principio activo elosulfasa alfa como nueva entidad química.

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. 02 de 2015, numeral 3.1.1.3., en el sentido de no recomendar el principio activo elosulfasa alfa como nueva entidad química por cuanto es una molécula (enzima) igual a la enzima natural.

3.8.7. 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 embarazo 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.

Reacciónes alérgicas: Reacciónes 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.

Reacciónes alérgicas sistémicas puede ocurrir de manera poco común, pero puede poner en peligro la vida del paciente.

Visión: Alteraciónes 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.

3.10. DERECHOS DE PETICION

3.10.1. RADICADO 15067717

Fecha : 02/07/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto por medio del cual se señale si el gas de difusión pulmonar, conforme a la descripción técnica, requiere de registro sanitario, toda vez que según normas farmacológicas, este gas no se encuentra relacionado dentro de aquellos gases medicinales que actualmente requieren registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el gas de difusión pulmonar debe ser clasificado como un medicamento.

3.10.2. TRUVADA® (EMTRICITABINA / TENOFOVIR) TABLETAS

Radicado : 2009049623 / 15073674
Fecha : 16/07/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2009, numeral 2.1.2.9, dado que en este concepto no se menciona las concentraciones en tabletas que están siendo aceptadas para los principios activos emcitrabina y tenofovir.

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

Expediente	Producto	Composicion	Registro sanitario	Indicacion aprobada por invima

concepto emitido en el Acta No. 26 de 2009, numeral 2.1.2.9., en el sentido de indicar que las concentración aprobada para el productos de la referencia es:

"Composición: Cada cápsula contiene 200 mg de emcitrabina y 136 mg de tenofovir."

3.10.3. MOX TABLETA RECUBIERTA
MOX PLUS 10/250 mg TABLETA RECUBIERTA
DOVIR TABLETA

Radicado : 15075302
Fecha : 22/07/2015

El interesado consulta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acerca de los siguientes puntos:

Autorización en Colombia del principio activo Naproxeno en el tratamiento de dolor crónico

- Si la indicación aprobada para los productos listados a continuación debe ser revisada nuevamente por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y posteriormente ajustada única y exclusivamente al manejo del dolor agudo de etiología nociceptivo:

20086917	MOX TABLETA RECUBIERTA	Hidrocodona Bitartrato disesquihid rato 5'mg Naproxeno sódico equivalente a Naproxeno 25Omg	INVIMA 20ISM – **0015903**	Analgésico: indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a

20086913	MOX PLUS 10/250 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Hidrocodona Bitartrato disesquihidrato10 9 Naproxeno sódico equivalentea Naproxeno 250mg	INVIMA 201SM-0015984	Analgésico: indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad

Consulta sobre la autorización de uso en Colombia de la combinación de AINES y de analgésicos opioides para tratar dolores de cualquier etimología:

Si las indicaciones de los productos listados a continuación deben ser nuevamente revisadas por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y posteriormente ajustada única y exclusivamente al manejo del dolor agudo de origen Nociceptivo.

-

EXPEDIENTE	PRODUCTO	COMPOSICIÓN	REGISTRO SANITARIO	INDICACION APROBADA POR INVIMA
20086917	MOX TABLETA RECUBIERTA	Hidrocodona Bitartrato disesquihidratoSmg Naproxeno sódico equivalente a Naproxeno 250mg	INVIMA 201SM-0015903	Analgésico: Indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a severo.

20086913	MOX PLUS 10/250 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Hidrocodona Bitartrato disesquihidrato 10mg Naproxeno sódico equivalente a Naproxeno 250mg	INVIMA 201SM-0015984	Analgésico: indicadopara el manejo de l dolor agudo o Crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a severo.
20044013	DOVIR@ TABLETAS	Ibuprofeno g ranulado 235,3 mg equivalente a Ibuprofeno 200mg Hidrocodona Bitartrato Smg	INVIMA 2012M-0013152	indicado para el manejo del dolor agudo de moderado a severo de cualquier etiología

Consulta sobre el soporte que se debe presentar a la Comisión Revisora del INVIMA con el fin de respaldar la eficacia y la seguridad de una combinación nueva de dos activos que no ha sido previamente aprobada por alguna agencia regulatoria

- Si el laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S, titular de los registros sanitarios de los productos Mox Tableta Recubierta y Mox Plus 10/250 mg Tabletas Recubiertas presento a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante radicado No. 2012066760 la siguiente información:

- Racional de la investigación en el cual se evidenció que las ventajas de la asociación entre la Hidrocodona Bitartrato 5/ 10 mg y el Naproxeno 250 mg eran superiores a las desventajas y que representaba una ventaja terapéutica para el paciente que consume cada activo por separado.

  Si para los productos MOX TABLETA RECUBIERTA y MOX PLUS 10/250 mg TABLETAS RECUBIERTAS se allegó evidencia que muestre que hay un grupo de pacientes identificables para los cuales esta combinación de Hidrocodona Bitartrato 5/10mg y el Naproxeno 250mg a éstas dosis, es la terapia indicada.

  Si el soporte presentado para la aprobación de los productos MOX TABLETA RECUBIERTA y MOX PLUS 10/250 mg TABLETAS RECUBIERTAS evidenciaba claramente que la combinación entre Hidrocodona Bitartrato 5/10mg y el Naproxeno 250mg tiene una eficacia mayor que cualquiera de los activos componentes administrados a la misma dosis de forma independiente.

  Si se allegó evidencia suficiente que demuestre que la incidencia de reacciones adversas en respuesta al tratamiento con la combinación Hidrocodona Bitartrato 5/ 10mg y e l Naproxeno 250 mg es menor que en respuesta observada al administrar cualquiera de los activos de forma independiente.

  Evidencia que demuestre que los principios activos Hidrocodona Bitartrato 5/ 10mg y el Naproxeno 250 mg tienen farmacocinética y/o farmacodinamia compatible.

  Si el titular de los registros sanitarios de esta combinación allego las pruebas suficientes que demostraron cualquier interacción farmacocinética o la farmacodinamia entre los ingredientes activos Hidrocodona Bitartrato 5/10

mg y el Naproxeno 250mg y si las mismas fueron cuantificadas por lo que se demostró su efecto sobre la seguridad y eficacia de la combinación.

Si la combinación entre Hidrocodona Bitartrato 5/10mg y Naproxeno 250mg allegó evidencia suficiente sobre la eficacia esperada en el tratamiento del dolor, teniendo en cuenta que la vida media de la Hidrocodona es de 3.8 horas y la del Naproxeno es de 14 horas (AINE de vida media larga o mayor a 10 horas) por lo cual se deduce que la dosis de cada 12 horas (aprobada en la posología del producto mediante Acta 47 de 2012, numeral 3. 1.4.3) pueda mostrar disminución en su efecto terapéutico o mostrar periodos en donde las concentraciones son sub terapéuticas.

Sí el titular de la combinación Hidrocodona Bitartrato 5/10mg y Naproxeno 250mg allegó el estatus de comercialización de esta combinación en algún país de referencia para Colombia.

Si el titular de la combinación Hidrocodona Bitartrato 5/10mg y Naproxeno 250mg presentó ante su despacho la evidencia o soporte científico que incluya estudios de aprobación o de fase III suficientes acerca de la combinación de dichos principios activos.

Si el titular de los registros sanitarios de esta combinación presentó ante su despacho estudios preclínicos con el fin de investigar posibles efectos aditivos, sinérgicos y toxicológicos

Si el titular de los registros de la combinación Hidrocodona Bitartrato 5/10mg y Naproxeno 250mg presentó ante su despacho los resultados de estudios clínicos fase III de superioridad o de no inferioridad que evidenciaron si la combinación entre Hidrocodona Bitartrato y Naproxeno a las dosis definidas tiene una ventaja terapéutica sobre los componentes activos administrados de forma independiente en una población sustancial de pacientes y si los datos obtenidos permitieron concluir que cada principio activo contribuyó al efecto terapéutico de la combinación.

Si el titular de los registros sanitarios uso y justificó en sus estudios clínicos el uso de un comparador reconocido para la indicación en cuestión y si este comparador cuenta con perfiles de seguridad, eficacia y de la calidad debidamente establecidos y aprobados por las agencias regulatorias.

Si el titular de los registros sanitarios allegó a su despacho evidencia suficiente sobre los datos de seguridad de la combinación en pacientes por un tiempo igual o superior a los 6 meses de tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúa:

1. Los AINES en general tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. La indicación de Naproxeno para el dolor agudo y crónico no implica su uso por períodos largos de tiempo. Su indicación para el manejo del dolor y la inflamación en patologías como artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante o artritis juvenil, se recomienda por el menor tiempo posible.

2. Los AINES no tienen como indicación el dolor neuropático. La indicación en cualquier etiología, implica que el médico debe realizar un proceso de diagnóstico y tratamiento adecuados, según la evidencia científica del uso del producto de la referencia para mejorar los signos y síntomas en diversas patologías.

3. Se debe presentar lo contemplado en el Decreto 677 de 1995.

3.10.4. DOVIR

Radicado : 15078652
Fecha : 30/07/2015
Interesado : Loreda Camacho &co.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos consultar acerca de:

1. La autorización en Colombia del principio activo Naproxeno en el tratamiento de dolor crónico.

   Con base en la evidencia científica y clínica que un sin numero de investigaciones han generado para evidenciar el riesgo cardiovascular, gastrointestinal, renal y hepático del uso crónico de los AINES, y al potencial riesgo sobre la vida de los pacientes que lo consumen de forma prolongada [V VI VII VIII IX], solicita se les informe si la indicación aprobada para los productos listados a continuación debe ser revisada nuevamente por la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y posteriormente ajustada única y exclusivamente al manejo el dolor agudo de etiología nociceptivo:

EXPEDIENTE	PRODUCTO	COMPOSICIÓN	REGISTRO SANITARIO	INDICACIÓN APROBADA POR INVIMA
20086917	MOX TABLETA RECUBIERTA	Hidrocodona Bitartato disesquihidrato 5mg Naproxeno sódico equivalente a Naproxeno 250mg	INVIMA2015M-0015903	Analgesico: indicado para el manejo del dolor agudo o cronico de cualquier etiologia, de intensidad moderado a severo
20086913	MOX PLUS 10/250 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Hidrocodona Bitartato disesquihidrato 10 mg Naproxeno sódico equivalente a Naproxeno 250mg	INVIMA2015M-0015984	Analgesico: indicado para el manejo del dolor agudo o cronico de cualquier etiologia, de intensidad moderado a severo

2. La autorización de uso de Colombia de la combinación de AINES y de analgésicos opioides para tratar dolores de cualquier etiología:

   Igualmente los estudios clínicos llevados a cabo para comprobar la eficacia de los AINES en el tratamiento del dolor agudo han evidenciado que este tipo de medicamentos no han demostrado ser efectivos en el tratamiento de dolor cuando este es de origen neuropatico [X] [XI] [XII] , por lo cual agradecemos sea informado si las indicaciones de los productos listados a continuación deben ser nuevamente revisados por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y posteriormente ajustada única y exclusivamente al manejo el dolor agudo de etiología nociceptivo:

EXPEDIENTE	PRODUCTO	COMPOSICIÓN	REGISTRO SANITARIO	INDICACIÓN APROBADA POR INVIMA
20086917	MOX TABLETA RECUBIERTA	Hidrocodona Bitartato disesquihidrato 5mg Naproxeno sódico equivalente a Naproxeno 250mg	INVIMA2015M-0015903	Analgesico: indicado para el manejo del dolor agudo o cronico de cualquier etiologia, de intensidad moderado a severo

20086913	MOX PLUS 10/250 MG TABLETAS RECUBIERTAS	Hidrocodona Bitartato disesquihidrato 10 mg Naproxeno sódico equivalente a Naproxeno 250mg	INVIMA2015M-0015984	Analgesico: indicado para el manejo del dolor agudo o cronico de cualquier etiologia, de intensidad moderado a severo
20044013	DOVIR® TABLETAS	Ibuprofeno granulado 235,3mg equivalente a Ibuprofeno 200mg Hidrocadona Bitartrato 5mg	INVIMA2012M-0013152	Indicado para el manejo de dolor agudo de moderado a severo de cualquier etiología

3. El soporte que se debe presentar a la Comisión Revisora del INVIMA con el fin de respaldar la eficacia y la seguridad de una combinación nueva de dos activos que no han sido previamente aprobada por alguna agencia regulatoria:

   Teniendo en cuenta que en las guías internacionales aceptadas [3 4] por los países de referencia para Colombia [XIII] y por nuestro país se indica que para el registro de productos de combinación o “Fix dose combinations” en el que dos sustancias de las cuales se conoce sui eficacia y seguridad de forma independiente se combinan por primera vez (Clasificación 3 según los lineamientos de la OMS), es mandatorio presentar evidencia suficiente que respalde calidad, eficacia y seguridad de la nueva asociación, y un racional que demuestre las ventajas de la asociación, mejora de la relación beneficio/riesgo, y la simplificación de la terapia con respecto al uso de cada activo por sep’arado, y que adicionalmente, no se han podido encontrar riesgos en los cuales se demuestre que la asociación de Hidrocodona Bitartrato y Naproxeno hayan sido anteriormente aprobada en algún otro país.

   Y desean sea informado si el laboratorio FRANCO COLOMBIANO LA FRANCOL S.A.S titular de los registros sanitarios de los productos MOX TABLETA RECUBIERTA y MOX PLUS 10/250MG TABLETA RECUBIERTA, presento a la Comisión Revisora de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA el día 13 de Junio de 2012 mediante radicado No. 2012066760 información que evidenció la aprobación de esta asociación en algún país de referencia para Colombia y si adicionalmente allego información que respaldo la eficacia, la seguridad, la calidad y las ventajas de la asociación entre la Hidroconona Bitartrato y el Naproxeno con respecto a lo que han demostrado cada activo por separado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora:

1. Los AINES en general tienen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. La indicación de Naproxeno para el dolor agudo y crónico no implica su uso por períodos largos de tiempo. Su indicación para el manejo del dolor y la inflamación en patologías como artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante o artritis juvenil, se recomienda por el menor tiempo posible.

2. Los AINES no tienen como indicación el dolor neuropático. La indicación en cualquier etiología, implica que el médico debe realizar un proceso de diagnóstico y tratamiento adecuados, según la evidencia científica del uso del producto de la referencia para mejorar los signos y síntomas en diversas patologías.

3. Se debe presentar lo contemplado en el Acuerdo 677 de 1995.

3.10.5. MIRTAZAPINA

Radicado : 15077081
Fecha : 27/07/2015
Interesado : Químicos farmacéuticos Abogados S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre el producto de la referencia en el sentido de señalar cuales son las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Lo anterior con el fin de contestar el Auto No. 2015037135, emitido en el proceso de registro sanitario bajo el nombre de EPILFARMO 30mg, radicado No. 2015037135.

Dado que la información disponible en la página del INVIMA, se encontró que en acta 49 de 2013, la Comisión Revisora conceptuó para un producto a base de Mirtazapina 30mg tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las indicaciones, precacuciones y advertencias para el producto Mirtazapina 30 mg, son:

Indicaciones: Antidepresivo

Contraindicaciones: Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, embarazo, lactancia, menores de 18 años, uso concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO).

Precauciones y advertencias:

Han sido reportados casos de prolongación del intervalo QT, torsades pointes, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y muerte súbita asociados al consumo de Mirtazapina. La mayoría de los casos se produjeron con la sobredosificación del medicamento o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico: En el cuadro de depresión existe un incremento de riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio, persistiendo hasta la remisión significativa, de predominio en las primeras fases del tratamiento. Como la mejoría puede no evidenciarse hasta después de varias semanas, debe continuar en seguimiento. Los pacientes con antecedente de intento suicida o ideación antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo por lo que deben tener seguimiento cuidadoso. Los pacientes menores de 25 años mostraron mayor riesgo. Se debe alertar al paciente de cualquier síntoma.

Depresión de medula ósea: Se han identificado casos de depresión de medula ósea, que se presentan como granulocitopenia o agranulocitosis, neutropenia severa. En la mayoría de casos reversible, pero en algunos casos fatal, la mayoría de casos de muerte en mayores de 65 años. Se debe vigilar síntomas de infección y realización de hemograma, en caso de alteración se debe suspender el tratamiento.

Ictericia. Debe suspenderse si se presenta ictericia.

Se debe tener precaución en:
Se debe tener precaución cuando se prescribe Mirtazapina en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y/o en pacientes que concomitante consuman medicamentos que prolonguen el intervalo QT.
Epilepsia y síndrome orgánico cerebral, insuficiencia hepática o renal.
Enfermedades cardiacas como: alteración de la conducción, angina de pecho, infarto de miocardio reciente, hipotensión, diabetes mellitus.

Paciente con diagnóstico de esquizofrenia y otras alteraciones psicóticas, se pueden intensificar los pensamientos paranoicos.
En el trastorno bipolar: se puede transformar la fase depresiva en fase maniaca. En este caso se debe suspender el medicamento.
La suspensión brusca puede desencadenar síndrome de abstinencia. Mareo, agitación, ansiedad, cefalea y nauseas.
Pacientes con alteración de la micción, hipertrofia prostática.
Paciente s con glaucoma agudo de ángulo estrecho y presión intraocular elevada.
Paciente con acatisia o inquietud psicomotora con el uso de antidepresivos. El aumento de la dosis puede ser perjudicial.
Hiponatremia: precaución en pacientes con riesgo o uso concomitante con medicamentos que alteren la excreción de sodio.
Síndrome serotoninergico: hipertermia, rigidez, mioclonias, inestabilidad del sistema nervioso con fluctuación de las constantes vitales, confusión, irritabilidad y agitación extrema, delirio y coma.
Pacientes de edad avanzada, presentan los eventos adversos en mayor frecuencia que el resto de grupos etarios.
Lactosa (excipientes).

Dosificación:
Dosis: dosis entre 15 y 45 mg, dosis inicial de 15 o 30 mg. En 2 a 4 semanas si no hay respuesta, se puede aumentar hasta la dosis máxima hasta 2 a 4 semanas.

Luego suspender.
En pacientes geriátricos se debe vigilar el aumento de la dosis
No utilizar en menores de 18 años.
Insuficiencia renal: el aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min)
Insuficiencia hepática: el aclaramiento de mirtazapina puede disminuir con insuficiencia hepática.

3.10.6. RADICADO 15060554

Fecha : 12/06/2015
Interesado : Químicos Faramcéuticos Abogados S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar las contraindicaciones y advertencias del producto ácido valproico 250 mg y ácido valproico 500 mg tabletas – Acta No. 02 de 2015, numeral 3.4.13 –, en el sentido de:

- Indicar cuales son las contraindicaciones y advertencias que tendrían que incluirse en los empaques del producto.
- Señalar que las demás recomendaciones hacen parte de información que se debe suministrar al cuerpo médico para la prescripción del producto y que en consecuencia no es obligatorio que esta información vaya en la etiqueta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias, para el producto de la referencia son:

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.

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 γ (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 valproate 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 γ mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.
Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes 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 diagnostico 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.

En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-años de experiencia. 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 un estudio doble ciego, multicéntrico del valproato en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con valproato tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación.

Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de valproato y un BUN superior. 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 un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126

pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas ≤ 75 x 10^9/L. Aproximadamente la mitad de estos pacientes descontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato ≥ 110 µg/mL (en mujeres) o ≥ 135 µg/mL (en varones). 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.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:
Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento.
Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no esta asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).
Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca de los riesgos asociados al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.
Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.
La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.
La medicación antiepiléptica no debe descontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo

para el paciente, descontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Advertencias y precauciones:

Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproate 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 descontinuar 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, descontinuar 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 descontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocial 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°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 descontinuar 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 descontinuado 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.

En un estudio clínico del divalproato sódico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas ≤ 75 x 10^9/L. Aproximadamente la mitad de estos pacientes descontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato ≥ 110 µg/mL (en mujeres) o ≥ 135 µg/mL (en varones).

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. 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.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m^2. No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m^2.

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 descontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

3.10.7. 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.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. NEUROBASAL TABLETAS

Expediente : 51359
Radicado : 2014148760
Fecha : 2014/11/13
Fecha CR : 2015/06/22
Interesado : Laboratorios Incobra S.A.

Composición: Cada tableta contiene 800 mg de piracetam.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anoxicas cerebrales y en el tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en insuficiencia renal y hepática, accidente cerebro vascular hemorrágico.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta que revisada la base de datos, no se encuentra concepto para el principio activo en la forma farmacéutica y dosis relacionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia, así:

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades degenerativas y anóxicas cerebrales y en el tratamiento de las crisis hemolíticas en la anemia de células falciformes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: Adminístrese con precaución en insuficiencia renal y hepática, accidente cerebro vascular hemorrágico. Se debe utilizar con precaución después de una cirugía mayor y en aquellos con trastornos hemostáticos o hemorragia severa.

Condición de venta: Venta con formula médica

Vía de administración: Oral

Posología: Según prescripción médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N10

3.11.2. ZYRTEC® JARABE
ZYRTEC® SOLUCIÓN ORAL GOTAS

Expediente : 19913172/50806

Radicado : 15070264
Fecha : 08/07/2015
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar en concepto emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.3.5., en el cuál se aprueba la modificación de Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, Dosis y Administración entre otros, para los productos de la referencia, sin embargo se observa que falta información, ya que en la sección de Dosis y Administración, para el caso de insuficiencia renal, no se muestra la fórmula matemática para el cálculo de la depuración de creatinina que debe aparecer según la frase "La CLcr (mL/min) puede calcularse con base en la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la siguiente fórmula:"

$$\text{CLcr} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (en kilogramos)}}{72 \times \text{Creatinina en plasma (en mg/dl)}} \times 0.85 \text{ si es mujer}$$

Adicionalmente, se solicita que sea evaluado el texto relacionado con el excipiente Sorbitol, incluido en la sección de Advertencias y Precauciones debido a que aparentemente se mezcla la información de éste con la del excipiente Fructosa:

Sorbitol:
Este producto contiene Sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar Este medicamento.

Así mismo, debido a que el Sorbitol se contraindica en aquellos pacientes que presenten intolerancia al mismo, consideramos que dicha información no se debe incluir en la sección de Advertencias y Precauciones sino en la de Contraindicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que no encuentra justificación para cambiar la ubicación de la referencia al sorbitol, teniendo en cuenta que está en la sección de excipientes del ítem de precauciones y advertencias en conjunto con lactosa y parabenos. Adicionalmente, se corrige el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.3.5., en el contenido de la fórmula de depuración de creatinina de la sección dosis y administración, en el ítem insuficiencia renal, quedando así:

Insuficiencia Renal:

Los intervalos de dosis deben ser individualizados, de acuerdo con la función renal. Referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, se requiere un cálculo de la depuración de creatinina (CL_{cr}) del paciente en ml/min. La CL_{cr} (ml/min) puede calcularse con base en la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

$$\mathbf{Cl_{cr} = \frac{(140 - Edad) \times Peso(en\ kilogramos)}{72 \times Creatinina\ en\ plasma\ (en\ {}^{mg}/_{dl})} \times 0.85\ si\ es\ mujer}$$

3.11.3. CLORHIDRATO DE PROTAMINA

Radicado : 15080123
Fecha : 03/08/2015
Interesado : Farma de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la posibilidad de mantener la renovación del Registro Sanitario de la Protamina Clorhidrato inyectable, esto argumentando en el conocimiento de la seguridad y eficacia que ha caracterizado el producto y de esta forma garantizar el normal suministro del medicamento.

En el caso de que su concepto frente a la clasificación del producto sea la de clasificarlo como un biológico, se les permita continuar con la renovación del producto y se les otorgue la autorización de fabricarlo con un esquema de fabricación en áreas comunes con equipos dedicados y liberación del área con evaluación de trazas por evento. En caso de no ser autorizada esta petición el fabricante solicita un periodo de transición para que se realice la búsqueda de un posible maquilador del producto con áreas separadas dedicadas para biológicos.

Como última opción el fabricante evaluara la factibilidad de adecuar sus áreas, sin que se vea afectado el suministro de medicamentos en el tiempo que esta modificación conlleve.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada donde se describen y explican los mecanismos de obtención, producción y comercialización de la Protamina

(sulfato y clorhidrato) y se citan los enfoques de otras agencias regulatorias, frente a la solicitud de que se precise si el principio activo protamina es un medicamento que por sus características químicas, físicas y farmacológicas además de su proceso de obtención y procesamiento se pueda registrar como medicamento convencional para fabricación en áreas comunes, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera lo siguiente:

La Protamina es una mezcla purificada de proteínas simples ricas en arginina altamente básicas obtenidas del esperma del salmón, es usada para neutralizar el efecto de la heparina en pacientes con hemorragia secundaria a una sobredosis de heparina. El sulfato de protamina consiste en sulfatos de estos péptidos básicos extraídos de la esperma de pescado.

El sulfato de protamina de salmón chum tiene cuatro especies principales con diferentes secuencias de aproximadamente 30 aminoácidos. El promedio estimado de masa molecular está entre 5000 y 55000.

En los casos puntuales presentados a la sala, refieren que la obtención no se realiza a través de un proceso recombinante sino de extracción natural, adicionalmente los interesados exponen que la actividad que realizan es de acondicionamiento de la materia prima adquirida que no intervienen en el proceso de obtención y que dispone de certificación.

Teniendo en cuenta lo anterior la Sala recomienda que se evalué la pertinencia de requerimientos especiales para este tipo de medicamento, teniendo en cuenta las condiciones particulares del caso

3.12. ACLARACIONES Y CORRECIONES

3.12.1. EPIALLERGY®

Expediente : 20072481
Radicado : 2014007995
Fecha : 2014/09/17
Interesado : Grupo de Registro Sanitario

Composición: Cada 1 mL de solución oftálmica contiene 0.50 mg de Epinastina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones: Antihistamínico coadyuvante en el manejo de la conjuntivitis alérgica estacional (CAE).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la epinastina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique. El producto contiene como preservante cloruro de benzalconio que puede depositarse en los lentes de contacto blandos. Estos deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora establecer mediante concepto en Acta, la información farmacológica para el producto de la referencia, a partir de la información allegada por la peticionaria, el cual cursa con solicitud de Registro Sanitario nuevo. Se pide por favor revisar y/o actualizar la información farmacológica, de la cual se encontró evidencia hasta Actas del año 2006. Cabe hacer notar que este producto contiene cloruro de benzalconio como preservante.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que las indicaciones, contraindicaciones, posología, precauciones y advertencias para el producto dela referencia son:

Indicaciones: Antihistamínico coadyuvante en el manejo de la conjuntivitis alérgica estacional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

Dosificación: 1 gota de solución de 0.05 % en cada ojo, dos veces al día durante todo el período de exposición al alérgeno.

Precauciones y Advertencias.

- **Irritación relacionada con los lentes de contacto.**
- **No se recomienda el uso de lentes de contacto.**

Reacciones Adversas: Comunes:

• Dermatológica: Eritema, prurito
• Neurológicas: Dolor de cabeza
• Oftálmica: Sensación de ardor en los ojos, conjuntivitis folicular aguda
• Respiratoria: Resfriado común, aumento de la frecuencia de la tos, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

3.12.2. NIULIVA 250® UI/mL

Expediente : 20075627
Radicado : 15008437 / 15013810 / 15008138 / 15054490
Fecha : 28/05/2015
Interesado : Grifols Colombia LTDA

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 del 2015, numeral 3.12.5., en el sentido de informar que Niuliva® se obtiene siguiendo el mismo proceso de producción de Flebogamma 5% hasta la solución stock de IGIV específica para Hepatitis B. A partir de esta solución stock IGIV-HB la potencia se ajusta con Flebogamma 5% hasta la actividad deseada.

Por tanto se solicita se considere que para la caracterización del producto final Niuliva 250® UI/mL se tome encienta el informe No 03/022, donde se analizan todos los parámetros fisicoquímicos, químicos y biológicos, entre ellos la pureza que permite identificar completamente el producto.

Adicionalmente, se dispone de un informe de consistencia de Niuliva® donde se analiza la solución stock IGIV-HB y la solución de Flebogamma 5% de ajuste de actividad, en dicho informe se reportan datos físicos químicos, entre ellos la pureza. Por otro lado, se dispone de un informe de caracterización de intermedios de Flebogamma 5%, donde se analizan los intermedios de proceso a nivel físico y químico.

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. 03 del 2015, numeral 3.12.5., y Acta No. 27 de 2014, numeral 3.1.3.2., teniendo en cuenta que no incluyeron dentro de la respuesta la caracterización fisicoquímica, molecular y biológica.

3.12.3. RADICADO 15063131

Fecha : 19/06/2015
Interesado : Grifols Colombia LTDA

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 01 del 2015, numeral 3.14.40., en el sentido de:

- Se indique si el llamado a revisión de oficio aplica a todos los productos que contienen tramadol.
- Se aclare el proceso que sigue la entidad regulatoria para modificar y/o unificar la información de seguridad de los productos, y las fuentes de información.

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. 01 del 2015, numeral 3.14.40., en el sentido de:

-Indicar que el llamado a revisión de oficio aplica para todos los productos que tengan tramadol

- Para la modificación y/o unificación de la información de seguridad el interesado debe tener en cuenta el Artículo 18 del Decreto 677 de 1995

3.12.4. DRISTAN® TRIPLE ACCIÓN NF

Radicado : 2014101157 / 14125963
Fecha : 19/12/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 del 2014, numeral 3.1.9.4., puesto que en las contraindicaciones aprobadas se menciona: Hipersensibilidad a los ingredientes activos Acetaminofén/Metacarbanol y el producto en la referencia no contiene metacarbanol.

Por lo cual dicha contraindicación debería quedar de la siguiente forma:

Hipersensibilidad a los ingredientes activos acetaminofén, la fenilefrina, el dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la formula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 21 del 2014, numeral 3.1.9.4., en el sentido de indicar que las contraindicaciones para el producto de la referencia son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los ingredientes activos acetaminofén, la fenilefrina, el dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula**
- **Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.**
- **Síndrome de Gilbert**
- **No se puede administrar en niños menores de 12 años.**
- **No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes siquiátricos ó emocionales o enfermedad de parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos consulte a su médico antes de tomar este producto.**
- **No administrar si tiene alteraciones hepáticas severas o enfermedad hepática activa y severa.**

3.12.5. ALSARKLINE® 320 mg

Expediente : 20043481
Radicado : 2013052518
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

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, complementar el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.11.; porque se evidencian inconsistencias en cuanto a la precaución en pacientes con función renal deteriorada con depuración de creatinina < 30 mL/min, como se muestra a continuación:

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. 40 de 2013, numeral 3.3.11., en el sentido de especificar que la seguridad y eficacia del producto de la referencia en pacientes adultos y pediátricos con disfunción renal severa (depuración de creatinina menor o igual a 30mL/minuto) no ha sido establecida. Por lo tanto, así debe quedar en la sección de precauciones y advertencias.

3.12.6. Se aclara el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.12.1., en el sentido de indicar que la aclaración solicitada mediante radicados 13052101 y 13052102 se resolvió con el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.3, en la cual se especifica la información farmacológica para todos los productos con principio activo sildenafil.

3.12.7. TONADRON®
SEROTRAMIN® EXTRAS JULIO

Expediente : 20088243 / 20088190
Radicado : 2015006298 / 2015005662 / 15060960
Fecha : 16/06/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.1.2, en el sentido de informar:

- Que se consideraría como una casuística aceptable para el producto Tonadron® tomando como referencia la estadística de incidencia y prevalencia de obesidad en Colombia
- Cuál sería el seguimiento recomendado o aceptable por la Sala, teniendo en cuenta que el producto se absorbe rápidamente después de la ingestión oral, y que está 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 estómago. 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?

Así mismo solicita aclarar el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.4.1, en el sentido de informar:

- Si “Los estudios no son concluyentes para determinar a largo plazo los efectos cardiovasculares, psiquiátricos, sobre las funciones cognitivas y sobre los parámetros cardiometabólicos, lo que permite establecer que la relación riesgo/beneficio es desfavorable”. Como se puede establecer que la relación riesgo/beneficio es desfavorable?
- 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 hidrocloride 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.

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.

3.12.8. 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 de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.12.9. SEROXAT® 20 mg TABLETAS

Expediente :218588
Radicado :2014089208/2015017757

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 18 de 2014 numeral 3.4.28 y en Acta 09 de 2015 Primera parte numeral 3.13.15. en el sentido de pronunciarse respecto a la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia :

-Nuevas Interacciones

-Nuevos Efectos Adversos

-Propiedades Farmacológicas

Los cuales fueron solicitados por el usuario en el folio 2 del radicado No. 2014089208.

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

Concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2015, numeral 3.13.15., en el sentido de indicar que el producto se aprueba con la siguiente información:

Nuevas Interacciones:

Fármacos serotoninérgicos:

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico: Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con Seroxat *CR*.

El uso concominante de Seroxat e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiotico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

Pimozida:

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y Seroxat CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

Enzimas metabolizadoras de fármacos:

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.
Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Bloqueadores Neuromusculares
Los ISRSs pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina:

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno

CYP3A4:

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de

estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- **Alimentos**
- **Antiácidos**
- **Digoxina**
- **Propranolol**
- **Alcohol: La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de *Seroxat* y alcohol.**

Nuevos Efectos Adversos:

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), no común (≥1/1,000, <1/100), raro (≥1/10,000, <1/1,000), muy raro (<1/10,000), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endocrinos:

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Comunes: Aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.
Raros: Hiponatriemia.
Los casos comunicados de hiponatriemia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).
Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).
No comunes: Confusión, alucinaciones.
Raros: Reacciones maníacas.
Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Mareos, temblores, cefalea.

No comunes: Trastornos extrapiramidales.

Raros: Convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés).

Muy raros: Síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares:
Comunes: Visión borrosa.
No comunes: Midriasis
Muy raros: Glaucoma agudo

Trastornos cardiacos:
No comunes: Taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:

No comunes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: Bostezos.

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: Náuseas.

Comunes: Estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca

Muy raros: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Muy raros: Eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos)

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: Sudoración.

No comunes: Exantema.
Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios:

No comunes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor:

Muy comunes: disfunción sexual.
Raros: hiperprolactinemia / galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Astenia, aumento del peso corporal.
Muy raros: Edema periférico.
Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: Mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

No comunes: Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con Seroxat (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas:

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con Seroxat, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Mecanismo de Acción:
La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), además, se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno del pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.
La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.
De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), similar a 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sustanciada por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresivas del SNC.

Efectos Farmacodinámicos:
La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.
Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la captación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o triptófano.
Los estudios conductistas y del EEG indican que la paroxetina se activa débilmente, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras no son de naturaleza "similar a la anfetamina".
Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la tensión arterial, frecuencia cardiaca y ECG.
Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

Farmacocinética:

- **Absorción:**

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Las tabletas de paroxetina CR controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de cuatro a cinco horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco in vivo, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que las tabletas de paroxetina CR han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, las tabletas de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.
Las concentraciones sistémicas de estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren de 7 a 14 días después de la iniciación del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

- **Distribución:**

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que los cálculos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo se encuentra en el plasma.
Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas.
No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico.

- **Metabolismo:**

Los principales metabolitos de paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales son eliminados rápidamente. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, no parecen contribuir a los efectos terapéuticos de paroxetina.
El metabolismo no compromete la acción selectiva en la recaptación selectiva de 5-HT neuronal de la paroxetina.

- **Eliminación:**

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica.
La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.
La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

Poblaciones Especiales de Pacientes:

- **Personas de Edad Avanzada e Insuficiencias Renal/Hepática:**

Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, pero el intervalo de concentraciones plasmáticas coincide parcialmente con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

3.12.10. TOBI® SOLUCION PARA NEBULIZACION 300 mg/5 mL

Expediente : 20054910
Radicado : 2015051138

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 el Acta No. 12 de 2015 numeral 3.4.7 en el sentido de corregir la versiòn del insert, la informaciòn para prescribir y la Declaración sucinta.

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 3.4.7., en el sentido de corregir la versiòn del inserto y la informaciòn para prescribir y Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC- 0732-s del 26 de febrero de 2015, siendo lo correcto:

- **Inserto versión 2014-PSB/GLC- 0737-s del 26 de febrero de 2015**
- **Informaciòn para prescribir versión 2014-PSB/GLC- 0737-s del 26 de febrero de 2015**
- **Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC- 0737-s del 26 de febrero de 2015**

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

El perfil toxicológico de TOBI se evaluó en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (que se llevaron a cabo en paralelo), así como en dos estudios sucesivos de seguimiento sin enmascaramiento. En los cuatro estudios, los pacientes recibieron el fármaco del estudio dos veces al día en ciclos de 28 días de medicación y 28 días sin medicación. En los estudios con doble enmascaramiento, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con TOBI o con el placebo. En los estudios sin enmascaramiento, todos los pacientes recibieron TOBI.

Los estudios comparativos con placebo constaban de períodos de tratamiento de 24 semanas y la serie completa de estudios, incluidos los de seguimiento sin enmascaramiento, tuvo una duración de 96 semanas. Un total de 396 pacientes de los 464 que concluyeron uno de los dos estudios de doble enmascaramiento de 24 semanas de duración participaron en los estudios de seguimiento sin enmascaramiento. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con TOBI durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

A lo largo de esta serie de estudios, todos los pacientes recibieron el fármaco del estudio además del tratamiento convencional contra la fibrosis quística, el cual se les administró según el criterio de los médicos responsables.

En los dos estudios clínicos paralelos de 24 semanas, comparativos con placebo, 258 pacientes con fibrosis quística, cuya edad variaba entre 6 años y 48 años, toleraron TOBI generalmente bien.

En tales estudios comparativos con placebo, los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia (≥ 10%), con independencia de su relación con el fármaco del estudio, así como su frecuencia de aparición (TOBI frente a placebo) fueron: tos (46,1% frente a 47,3%), faringitis (38,0% frente a 39,3%), tos productiva (37,6% frente a 39,7%), astenia (35,7% frente a 39,3%), rinitis (34,5% frente a 33,6%), disnea (33,7% frente a 38,5%), fiebre (32,9% frente a 43,5%), trastorno pulmonar (31,4% frente a 31,3%), cefalea (26,7% frente a 32,1%), dolor torácico (26,0% frente a 29,8%), cambio de coloración del esputo (21,3% frente a 19,8%), hemoptisis (19,4% frente a 23,7%), anorexia (18,6% frente a 27,9%),

disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar (16,3% frente a 15,3%), asma (15,9% frente a 20,2%), vómitos (14,0% frente a 22,1%), dolor abdominal (12,8% frente a 23,7%), disfonía (12,8% frente a 6,5%), náuseas (11,2% frente a 16,0%) y pérdida de peso (10,1% frente a 15,3%).

Las únicas reacciones adversas notificadas con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con TOBI que en el del placebo fueron la disfonía (12,8% y 6,5% con TOBI y el placebo, respectivamente) y acúfenos (3,1% y 0%, respectivamente). La disfonía fue generalmente leve y apareció con mayor frecuencia durante el período en que los pacientes recibían el fármaco del estudio.

Todos los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin que fuese necesario interrumpir el tratamiento; además, no se asociaron con hipoacusia. El número de pacientes que notificaron acontecimientos adversos de tipo vestibular, tales como el mareo, fue similar entre los grupos tratados con TOBI o con el placebo. Además, los estudios de TOBI con doble enmascaramiento no identificaron hipoacusia en las pruebas de audiometría, las cuales evaluaron la capacidad auditiva hasta frecuencias de 8000 Hz. Desde la comercialización del medicamento, algunos pacientes tratados con TOBI han comunicado hipoacusia. Algunas de estas notificaciones procedían de pacientes que recibieron tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Con frecuencia, los pacientes con hipoacusia también notificaron acúfenos.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

La Tabla 1 compara la incidencia de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento y notificadas con una incidencia ≥ 2% en los pacientes que recibieron TOBI o el placebo, que ocurrieron con una frecuencia más elevada en el grupo de TOBI y se consideraron relacionadas con el fármaco en ≥ 1% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 4 Reacciones adversas

Clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	TOBI Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		TOBI (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Trastorno pulmonar	31,4%	31,3%	Muy frecuente
	Rinitis	34,5%	33,6%	Muy frecuente
	Disfonía	12,8%	6,5%	Muy frecuente
	Cambio de coloración del esputo	21,3%	19,8%	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Malestar general	6,2%	5,3%	Frecuente
Pruebas complementarias	Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	16,3%	15,3%	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	3,1%	0%	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	4,7%	2,7%	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Laringitis	4,3%	3,3%	Frecuente

La mayor exposición a TOBI durante los dos estudios de seguimiento sin enmascaramiento se acompañó de una incidencia aparentemente mayor de tos productiva y disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar, y

de una incidencia aparentemente menor de disfonía. En términos generales, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con las siguientes clases de órgano, aparato o sistema (COS) del MedDRA disminuía a medida que aumentaba la exposición a TOBI:

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de TOBI. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de "frecuencia desconocida". Las reacciones adversas se clasifican por categorías de trastornos conforme al MedDRA, y dentro de cada categoría, por orden de gravedad decreciente.

Trastornos del oído y del laberinto:

Hipoacusia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, exantema.

Trastornos del sistema nervioso:

Afonía, disgeusia.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Broncoespasmo, dolor bucofaríngeo, aumento de la producción de esputo, dolor torácico.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: Disminución del apetito

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 3.12, 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 13 de Agosto 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