COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 27

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

31 DE OCTUBRE, 01, 02 y 03 DE NOVIEMBRE DE 2016

SESIÓN EXTRAORDINARIA - PRESENCIAL

04 DE NOVIEMBRE DE 2016

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES
3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN
3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
3.11. CONSULTAS
3.12. ACLARACIONES
3.17. AUDIENCIAS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 24 de 2016 Primera Parte

Acta No. 24 de 2016 Segunda Parte

Acta No. 25 de 2016 SEMPB

Acta No. 26 de 2016

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

- **TEMAS A TRATAR**

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.1.1. IBRANCE® 75 mg CÁPSULAS
IBRANCE® 100mg CÁPSULAS
IBRANCE® 125mg CÁPSULAS

Expediente : 20114930
Radicado : 2016129775

Fecha : 15/09/2016
Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S
Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Composición:

- Ibrance ® 75 mg cápsulas: Cada Cápsula contiene 75 mg de Palbociclib
- Ibrance ®100 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 100 mg de Palbociclib
- Ibrance ®125 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 125 mg de Palbociclib

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:
Ibrance®está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- Con Letrozol, como tratamiento inicial de base endocrina en mujeres post-menopáusicas.
- Con Fulvestrant, en mujeres que ya han recibido tratamiento anteriormente.

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:
La Neutropenia fue el evento adverso informado con más frecuencia tanto en el Estudio I (74.7%) como en el Estudio II (61.4%).

En el Estudio 1, el tiempo mediano al primer episodio de neutropenia de cualquier grado según los datos de laboratorio fue de 15 días (13 – 117 días), y la duración mediana de neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días.

En el Estudio 2, la mediana del tiempo al primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (13 – 140) y la mediana de la duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 7 días.

Se han informado eventos de neutropenia febril en el 0.6% de los pacientes que recibieron Palbociclib en combinación con Fulvestrant en el Estudio 2.

No se informaron eventos de neutropenia febril en el Estudio 1.

Se han informado eventos de neutropenia febril en aproximadamente el 1% de los pacientes expuestos a Ibrance® en todo el programa clínico general.

Monitoree el hemograma antes de iniciar el tratamiento con Ibrance®y al inicio de cada uno de los ciclos, así como en el día 14 de los primeros 2 ciclos y según la indicación clínica.

Interrupción, reducción o retraso de la dosis en los ciclos de tratamiento es recomendado para los pacientes que desarrollan grado 3 o 4 de neutropenia.

Infecciones: Dado que Ibrance®tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones a una tasa mayor en pacientes tratados con Ibrance®más Letrozol en el estudio 1 y en pacientes tratados con Ibrance®más Fulvestrant en el estudio 2, en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente. Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 2.6% de los pacientes tratados con Ibrance® en cualquier combinación.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea medicamente adecuado.

Los médicos deben informar de inmediato cualquier episodio de fiebre que presente.

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas más comunes son: Neutropenia, leucopenia, infecciones, fatiga, náuseas, anemia, estomatitis, trombocitopenia, diarrea, alopecia, vómitos, disminución del apetito y erupción.

Interacciones:
Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzimaSULT2A1.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:
Efecto de los inhibidores de CYP3A:
El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptán, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, Nefazodona, Nelfinavir, posaconazol, Ritonavir, Saquinavir,telaprevir, telitromicina, verapamil, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Palbociclib:
Efecto de los inductores de CYP3A
La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no selimitan a: carbamazepina, felbamato, Nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, Rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Ibrance® debería administrarse con alimentos.

No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los 2 medicamentos.

Se encontró que las exposiciones de Palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosisde Palbociclib con varias dosis de Tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamentePalbociclib.

Grupo Etario y Dosificación:
La dosis recomendada de Ibrance® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Cronograma 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el Palbociclib, la dosis recomendada de Letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del Letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el Palbociclib, la dosis recomendada de Fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del Fulvestrant.

Ibrance® debe ser ingerido con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual.

Las cápsulas de Ibrance® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de Palbociclib más Fulvestrant y durante este, las mujeres premenopaúsicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis:

Se recomienda la modificación de la dosis de Ibrance® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporalde la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3

Table 1. TRADENAME Recommended Dose Modifications for Adverse Events[7]

Dose Level	Dose
Recommended dose	125 mg/day
First dose reduction	100 mg/day
Second dose reduction	75 mg/day*

*If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue the treatment.

Table 2. TRADENAME Dose Modification and Management[a] – Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3[b]	No dose adjustment is required. Consider repeating complete blood count monitoring 1 week later. Withhold initiation of next cycle until recovery to Grade ≤2.
Grade 3 ANC (<1000 to 500/mm^3) + Fever ≥38.5ºC and/or infection	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤2 (≥1000/mm^3). Resume at next lower dose.
Grade 4[b]	Withhold TRADENAME and initiation of next cycle until recovery to Grade ≤2. Resume at next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0.
ANC=absolute neutrophil count; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a. Monitor complete blood count prior to the start of TRADENAME therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 14 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.
b. Except lymphopenia (unless associated with clinical events, eg, opportunistic infections).

Table 3. TRADENAME Dose Modification and Management – Non-Hematologic Toxicities

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade ≥3 non-hematologic toxicity (if persisting despite medical treatment)	Withhold until symptoms resolve to: • Grade ≤1; • Grade ≤2 (if not considered a safety risk for the patient) Resume at the next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0
CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Poblaciones Especiales:
Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.
Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Ibrance® en niños o adolescentes de ≤18 años.

Deterioro hepático: No se requieren ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total ≤1 × límite superior normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] >1 × LSN o bilirrubina total de >1,0-1,5 × LSN y cualquier AST).

No se han realizado estudios de Ibrance® en pacientes con deterioro hepático severo ni moderado (bilirrubina total >1,5 × LSN y cualquier AST).

Deterioro renal:No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (eliminación de creatinina [CrCl] ≥30 mL/min). No se han realizado estudios en Ibrance® en pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min) ni que requieran Hemodiálisis.

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir Versión 4.0 de 7 de Agosto de 2014
- Inserto Versión 4.0 de 7 de Agosto de 2014
- Protección de Información No Divulgada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien los estudios aportados muestran diferencias en los tiempos de sobrevida libre de progresión, no hay aún datos maduros de sobrevida global ni de calidad de vida. Por lo tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios con más tiempo de seguimiento que permitan valorar la eficacia y seguridad del producto de referencia, incluyendo evaluaciones de sobrevida global, efectos adversos e impacto sobre calidad de vida.

3.1.1.2. PARSABIV® 5 mg/5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20103275
Radicado : 2015165346
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.
Fabricante : Patheon Manufacturing Services LLC

Composición:

- 3,1mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 2,5mg de etelcalcetida en 0,5 mL (5mg/mL).

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

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

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

Coadministración con Otros Productos:
Los pacientes que están recibiendo Parsabiv®no deben recibir cinacalcet HCl La administración concurrente puede conllevar a hipocalcemia severa.

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

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

Reacciones Adversas:
Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, diarrea, nausea, vómito, disminución del calcio en la sangre, hipocalcemia, hipercalemia, hipofosfatemia, espasmo muscular, mialgia, cefalea, parestesia, hipotensión

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

Dosificación y Grupo Etario:
La dosis inicial recomendada de Parsabiv® para adultos es de 5 mg administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana.

Parsabiv® se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente. El calcio sérico corregido debe ser ≥8,3 mg/dL antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv®, antes del aumento de la dosis de Parsabiv®, o al reinicio de Parsabiv® después de interrumpir la dosis.

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

Si se interrumpe la dosis, Parsabiv® deberá reiniciarse a una dosis menor hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo deseado.

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

Valor de Calcio Sérico Corregido o Síntomas Clínicos de Hipocalcemia	Recomendaciones
<8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y ≥7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	Si se considera clínicamente indicado: Empezar o aumentar suplementos de calcio, quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroles de vitamina D

	Aumentar la concentración del calcio en el líquido de diálisis
<7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o se presentan síntomas de hipocalcemia	Interrumpir Parsabiv® hasta que los niveles de calcio sérico corregido sean ≥8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presentes). Si se considera clínicamente indicado: Iniciar o aumentar suplementos de calcio, los quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroles de vitamina D. Aumentar la concentración de calcio en el líquido de diálisis. Reiniciar Parsabiv® a una dosis 5 mg menor que la última dosis administrada. Si la última dosis de Parsabiv® administrada al paciente fue 2,5 mg o 5 mg, reiniciar a 2,5 mg una vez los niveles de calcio sérico corregido sean ≥ 8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presente).

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

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

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

Condición de venta:
Venta con fórmula Medica y Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009050 generado a partir del Acta

No. 15 de 2016 numeral 3.1.1.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva entidad química, forma farmacéutica y concentraciones
- Protección de los datos de prueba de acuerdo con el decreto 2085 /2002
- Información Para Prescribir Versión 1.0 de 29 de Octubre de 2015
- Inserto Versión 1.0 de 29 de Octubre de 2015
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016 numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

- **3,1mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 2,5mg de etelcalcetida en 0,5 mL (5mg/mL).**

- **6,2mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 5mg de etelcalcetida en 1 mL (5mg/mL).**

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

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

Coadministración con Otros Productos:
Los pacientes que están recibiendo Parsabiv®no deben recibir cinacalcet HCl La administración concurrente puede conllevar a hipocalcemia severa.

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

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

Reacciones Adversas:
Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, diarrea, nausea, vómito, disminución del calcio en la sangre, hipocalcemia, hipercalemia, hipofosfatemia, espasmo muscular, mialgia, cefalea, parestesia, hipotensión

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

Dosificación y Grupo Etario:
La dosis inicial recomendada de Parsabiv® para adultos es de 5 mg administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana.

Parsabiv® se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente. El calcio sérico corregido debe ser ≥8,3 mg/dL antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv®, antes del aumento de la dosis de Parsabiv®, o al reinicio de Parsabiv® después de interrumpir la dosis.

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

Si se interrumpe la dosis, Parsabiv® deberá reiniciarse a una dosis menor hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo deseado.

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

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

	Aumentar la concentración de calcio en el líquido de diálisis. **Reiniciar Parsabiv® a una dosis 5 mg menor que la última dosis administrada. Si la última dosis de Parsabiv® administrada al paciente fue 2,5 mg o 5 mg, reiniciar a 2,5 mg una vez los niveles de calcio sérico corregido sean ≥ 8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presente).**

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula Medica y Uso Institucional

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 1.0 de 29 de Octubre de 2015 y el inserto versión 1.0 de 29 de Octubre de 2015.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo etelcalcetida 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. ZEPATIER® 100mg / 50mg TABLETAS

Expediente : 20115062
Radicado : 2016131044
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : MSD International GMBH T/A MSD Ireland (Ballydine)

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Grazoprevir y 50 mg de Elbasvir.

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Zepatier® está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (CHC por sus siglas en inglés) genotipos 1, 3, o 4 en adultos.

Contraindicaciones:
Zepatier® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Elbasvir, Grazoprevir, o cualquiera de sus componentes.

Zepatier®está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del Grazoprevir.

Zepatier®está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del Grazoprevir y el aumento del riesgo de elevaciones de la Alanina aminotransferasa (ALT).

Zepatier® está contraindicado con medicamentos que inhiben el polipéptido transportador de anión orgánico 1B (OATP1B), ya que se conoce o espera aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de Grazoprevir tales como atazanavir, darunavir, lopinavir, Saquinavir, tipranavir, o ciclosporina, debido al aumento del riesgo de elevaciones de la ALT.

Zepatier® está contraindicado con medicamentos que son fuertes inductores del citocromo P450 3A (CYP3A), tales como fenitoína, carbamazepina, o hierba de San Juan (Hypericum Perforatum), o con efavirenz debido a las significativas disminuciones

esperadas en las concentraciones plasmáticas del Elbasvir o Grazoprevir y en la pérdida de respuesta.

Zepatier® está contraindicado con rifampicina debido a un aumento significativo inicial en la concentración plasmática del Grazoprevir en la coadministración (debido a la inhibición del OATP1B), seguido por disminuciones en las concentraciones plasmáticas del Elbasvir y Grazoprevir durante la coadministración continuada (debido a la fuerte inducción del CYP3A).

Si Zepatier®se administra con ribavirina o sofosbuvir, las contraindicaciones con ribavirina o sofosbuvir también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción de ribavirina o sofosbuvir para la lista de contraindicaciones de la ribavirina o del sofosbuvir.

Precauciones y Advertencias:
Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT:
Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, <1% de los sujetos experimentaron elevaciones de la ALT de los niveles normales a niveles superiores a 5 veces el límite superior normal (ULN), generalmente en o después de la semana 8 del tratamiento. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas y la mayoría de éstas se resolvieron con la terapia en curso o en la terminación de la terapia. Tasas más altas de elevaciones de la ALT tardías ocurrieron en mujeres (2% [11/652]), asiáticos (2% [4/165]), y sujetos ≥65 años de edad (2% [3/187])].

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas antes de la terapia, en la semana 8 de tratamiento, y según se indique clínicamente. Para pacientes que reciben 16 semanas de terapia, pruebas de laboratorio hepáticas adicionales se deben realizar en la semana 12 de tratamiento.

- Se le debe instruir a los pacientes que consulten con su profesional de salud de inmediato si experimentan inicio de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas y vómito, ictericia o materia fecal descolorida.
- Considere la suspensión de Zepatier® si los niveles de ALT permanecen elevados de forma persistente con valores superiores a 10 veces el ULN.
- Descontinúe el Zepatier® si la elevación de ALT se acompaña con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, o INR.

Riesgos asociados de la combinación con ribavirina:
Si Zepatier® se administra con ribavirina, las advertencias y precauciones para la ribavirina, incluyendo la advertencia de evitar el embarazo, también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción de la ribavirina para la lista de advertencias y precauciones de la ribavirina.

Riesgos asociados de la combinación con sofosbuvir.

Si Zepatier® se administra con sofosbuvir, las advertencias y precauciones para el sofosbuvir también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción del sofosbuvir para la lista de advertencias y precauciones del sofosbuvir.

Riesgo de reacciones adversas o reducción del efecto terapéutico debido a interacciones farmacológicas:

La coadministración de Zepatier® e inhibidores de OATP1B que se conozca puedan aumentar significativamente las concentraciones hepáticas de Grazoprevir está contraindicada.

El uso concomitante de Zepatier® y fuertes inductores del CYP3A o efavirenz pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del Elbasvir y Grazoprevir y pueden conllevar a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. Por lo tanto, el uso de Zepatier® con fuertes inductores del CYP3A o efavirenz está contraindicado.

El uso concomitante de Zepatier® e inductores moderados del CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas del Elbasvir y Grazoprevir y pueden conllevar a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zepatier® con inductores moderados del CYP3A.

El uso concomitante de Zepatier® y fuertes inhibidores del CYP3A aumenta las concentraciones del Elbasvir y Grazoprevir. No se recomienda la coadministración de Zepatier®con ciertos inductores fuertes del CYP3A.

Considere las interacciones farmacológicas potenciales previos a y durante la terapia con Zepatier®; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con Zepatier®; y monitoree para las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Reacciones Adversas:
Si Zepatier® se administra con ribavirina o sofosbuvir, refiérase a la información de prescripción de ribavirina o sofosbuvir para una lista de reacciones adversas asociadas con la ribavirina o el sofosbuvir.

Experiencia de estudios clínicos:
Adultos:
La seguridad de Zepatier® se evaluó basado en 2 estudios controlados con placebo y 8 estudios clínicos de fase 2 y 3 no controlados en aproximadamente 2000 sujetos con infección por hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis).

Reacciones adversas en sujetos que recibieron Zepatier® solo C-EDGE TN fue un estudio de fase 3 controlado con placebo en sujetos sin experiencia previa al tratamiento (TN por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como relacionados causalmente por el investigador, todos los grados) que ocurrieron en C-EDGE TN en una frecuencia ≥5% en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 1. Ningún sujeto tratado con Zepatier® o placebo presentó reacciones adversas serias. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® o placebo que descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue de <1% y 1%, respectivamente.

Las reacciones adversas que ocurrieron en un análisis agrupado de estudios clínicos de fase 2 y 3 en una frecuencia ≥5% en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 3. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. Ningún sujeto tratado con Zepatier® presentó reacciones adversas serias. La proporción de sujetos que descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue de <1%. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables con las observadas en sujetos sin cirrosis.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia ≥5% en sujetos con infección de hepatitis C crónica tratada con Zepatier® durante 12 semanas en C-EDGE TN o con Zepatier® durante 12 semanas en los estudios clínicos de fase 2 y 3 agrupados

	C-EDGE TN		Agrupado*
	ZEPATIER® N=316 % (n) 12 semanas	Placebo N=105 % (n) 12 semanas	Zepatier® N=834 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	4% (14)	5% (5)	5% (43)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)

*Incluye C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y P058

El tipo y la severidad de las reacciones adversas fueron comparables dentro de los sujetos tratados durante 8, 12 o 16 semanas con Zepatier®.

Reacciones adversas en sujetos que recibieron Zepatier® con ribavirina
C-EDGE TE fue un estudio abierto de fase 3 en sujetos con experiencia al tratamiento (TE por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas que ocurrieron en C-EDGE TE en

una frecuencia ≥5% en sujetos tratados con Zepatier® en combinación con ribavirina durante 16 semanas se presentan en la Tabla 4. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® en combinación con ribavirina con reacciones adversas serias fue <1%. La porción de sujetos que descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas fue del 2%. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables con las observadas en sujetos sin cirrosis

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia ≥5% en sujetos con infección de hepatitis C crónica tratados con Zepatier® + ribavirina durante 16 semanas en C-EDGE TE

	C-EDGE TE
	Zepatier® + ribavirina N=106 % (n) 16 semanas
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Anemia	16% (17)
Disminución de la hemoglobina	7% (7)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	6% (6)
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	17% (18)
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	
Disnea	8% (9)
Disnea de esfuerzo	6% (6)
Trastornos gastrointestinales	
Nauseas	12% (13)
Dispepsia	6% (6)
Vómito	6% (6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Prurito	9% (10)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Mialgia	6% (6)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	
Fatiga	25% (27)
Astenia	8% (9)

Anomalías de laboratorio en sujetos que recibieron Zepatier® con o sin ribavirina:
Elevaciones de ALT séricas tardías:
Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, independiente de la duración del tratamiento, <1% (13/1690) de los sujetos experimentaron elevaciones de ALT de los valores normales a niveles superiores a 5 veces el ULN, generalmente en o después de la semana 8 de tratamiento (media de tiempo de inicio 10 semanas, rango 6-12 semanas). Estas elevaciones ALT tardías fueron típicamente asintomáticas. La

mayoría de las elevaciones ALT se resolvieron con la terapia en curso con Zepatier® o después de la terminación de la terapia [vea 4 Advertencias y precauciones, 4.1 Aumento del riesgo de elevaciones de ALT]. La frecuencia de las elevaciones de ALT tardías fue más alta en sujetos con concentración plasmática de Grazoprevir más alta. La incidencia de elevaciones ALT tardías no se afectó por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones de ALT tardías.

Elevaciones de la bilirrubina sérica:

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, independiente de la duración del tratamiento, las elevaciones de bilirrubina en valores superiores a 2,5 veces el ULN se observaron en el 6% de los sujetos que recibieron Zepatier® con ribavirina comparado con <1% en aquellos que recibieron solo Zepatier®. Estos aumentos en bilirrubina fueron indirectos de forma predominante y se observaron generalmente en asociación con la coadministración de ribavirina. Las elevaciones de bilirrubina no se asociaron típicamente con las elevaciones séricas de ALT.

Disminución de la hemoglobina:

Durante los estudios clínicos con Zepatier® con o sin ribavirina, la media de cambio desde el inicio en los niveles de hemoglobina en sujetos tratados con Zepatier® por 12 semanas fue de –0,3 g/dL y con Zepatier® con ribavirina por 16 semanas fue de aproximadamente –2,2 g/dL. La hemoglobina disminuyó durante las primeras 8 semanas de tratamiento, permaneció baja durante el resto del tratamiento, y se normalizó a los niveles iniciales durante el seguimiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con Zepatier® con ribavirina presentaron una disminución en los niveles de hemoglobina a menos de 8,5 g/dL durante el tratamiento. Ninguno de los sujetos tratados con Zepatier® solo presentó un nivel de hemoglobina menor a 8,5 g/dL.

Zepatier® en sujetos con co-infección de VHC/VIH-1:

Zepatier® y Zepatier®con ribavirina se evaluaron en 298 sujetos con co-infección de VHC/VIH-1. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con co-infección de VHC/VIH-1 fueron comparables con los sujetos sin co-infección de VHC/VIH-1. Una mediana del aumento en recuentos de células T CD4+ de 32 células/mm^3 se observó al final de las 12 semanas de tratamiento con Zepatier® solo. Una mediana de la disminución en recuentos de células T CD4+ de 135 células/mm^3 se observó al final de las 16 semanas de tratamiento con Zepatier® con ribavirina. Ningún sujeto experimentó una infección oportunista relacionada con el SIDA.

Zepatier® en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada:

La seguridad de Elbasvir y Grazoprevir en comparación con el placebo en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada (deterioro renal severo o ESRD, incluyendo pacientes en diálisis) e infección de hepatitis crónica de genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en 235 sujetos (C-SURFER). Las reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia ≥5% en sujetos tratados con Zepatier® durante 12 semanas se presentan en la Tabla 5. La mayoría de las reacciones

adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con Zepatier® o placebo con reacciones adversas serias fue de 0% y <1%, respectivamente, y 0% y 3% de los sujetos descontinuaron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas en cada brazo de tratamiento.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en una frecuencia ≥5% en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada e infección de hepatitis C crónica tratados con Zepatier® en C-SURFER

	Zepatier®N=122 % (n) 12 semanas	Placebo N=113 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	11% (14)	5% (6)
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	11% (14)	8% (9)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga	5% (6)	8% (9)

Reacciones adversas en sujetos que recibieron Zepatier® con sofosbuvir:
La seguridad de Zepatier® con sofosbuvir en sujetos sin experiencia previa al tratamiento con infección de hepatitis C crónica se evaluó en 143 sujetos (C-SWIFT). No se reportaron reacciones adversas en una frecuencia superior al 5%. Las reacciones adversas reportadas más comúnmente en ≥2% de los sujetos fueron nauseas (2%) y dolor de cabeza (3%). Ninguno de los sujetos tratados con Zepatier® con sofosbuvir presentó reacciones adversas serias y ninguno de los sujetos descontinuó el tratamiento de forma permanente debido a las reacciones adversas.

Interacciones:
Debido a que Zepatier® contiene Elbasvir y Grazoprevir, las interacciones que se han identificado con estos agentes de forma individual pueden ocurrir con Zepatier®.

Efectos de otros medicamentos en Zepatier®:
Grazoprevir es un sustrato de transportadores de medicamento OATP1B. La coadministración de Zepatier®con inhibidores OATP1B que son conocidos por incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas de Grazoprevir está contraindicada

Elbasvir y Grazoprevir son sustratos del CYP3A y P-gp. La coadministración de fuertes inductores del CYP3A o efavirenz con Zepatier® puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del Elbasvir y Grazoprevir, lo cual conlleva a una reducción

en el efecto terapéutico del Zepatier®. La coadministración de Zepatier® con fuertes inductores del CYP3A o efavirenz está contraindicada.

La coadministración de inductores moderados del CYP3A con Zepatier® puede disminuir las concentraciones plasmáticas del Elbasvir y Grazoprevir, lo cual conlleva a una reducción en el efecto terapéutico del Zepatier®. No se recomienda la coadministración del Zepatier® con inductores moderados del CYP3A.

La coadministración de Zepatier® con fuertes inhibidores del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas del Elbasvir y Grazoprevir. No se recomienda la coadministración de Zepatier® con ciertos inductores fuertes del CYP3A.Se espera que la coadministración de Zepatier® con inhibidores de la P-gp tenga un efecto mínimo en las concentraciones plasmáticas del Zepatier®.

Efectos del Zepatier® en otros medicamentos:
Elbasvir y Grazoprevir son inhibidores del medicamento transportador de la proteína de resistencia al cáncer de seno (BCRP) a nivel intestinal en humanos y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor del CYP3Ain vitro y Grazoprevir es un inhibidor débil, pero no clínicamente relevante, del CYP3A en humanos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis para sustratos del CYP3A cuando son coadministrados con Zepatier®.

Elbasvir tiene una inhibición de la P-gp intestinal mínima en humanos y Grazoprevir no es un inhibidor de la P-gp in vitro. Por lo tanto, los sustratos de la P-gp se pueden administrar sin ajuste de la dosis cuando coadministrados con Zepatier®. Elbasvir y Grazoprevir no son inhibidores del OATP1B en humanos. No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas con Zepatier® como un inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportador de cationes orgánicos (OCT)2, y es poco probable que la administración de múltiples dosis de Elbasvir o Grazoprevir induzcan el metabolismo de medicamentos metabolizados por isoformas CYP basado en los datos in vitro.

Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales:

Si se hacen ajustes de dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Zepatier®, las dosis se deben reajustar después que se complete la administración de Zepatier®.

La Tabla 3 proporciona una lista de interacciones farmacológicas clínicamente significativas establecidas o potenciales. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con Zepatier®, los componentes del Zepatier® (Elbasvir

[EBR] y Grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con Zepatier®

Tabla 3: Interacciones farmacológicas potencialmente significativas: se puede recomendar la alteración en la dosis basado en los resultados de los estudios de interacción farmacológica o interacciones predichas*

Clase del medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración†	Comentario clínico
Antibiótico: nafcilina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de Zepatier® con nafcilina, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. No se recomienda la coadministración.
Antifúngicos ketoconazol‡	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y Zepatier® aumenta la exposición del Grazoprevir y puede aumentar el riesgo general de Hepatotoxicidad; no se recomienda la coadministración del ketoconazol.
Antagonista de la endotelina: bosentán	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de Zepatier® con bosentán, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. No se recomienda la coadministración.
Inmunosupresores: Tacrolimus‡	↑ Tacrolimus	La coadministración de Zepatier® con Tacrolimus sistémico aumenta las concentraciones del Tacrolimus. Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de Tacrolimus en sangre entera, cambios en la función renal, y eventos adversos asociados con el Tacrolimus luego de la iniciación de la coadministración.
Medicamentos del VIH:		

etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de Zepatier® con etravirina, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. No se recomienda la coadministración.
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir disoproxil Fumarato‡ o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración deZepatier® con la combinación de dosis fija de elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir disoproxil Fumaratoo alafenamida resultó o puede resultar en aumentos en las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la coadministración con Zepatier®
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa:		
atorvastatina‡	↑ atorvastatina	La coadministración de EBR y GZR con atorvastatina aumenta las concentraciones de la atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando coadministrada con Zepatier®.
rosuvastatina‡	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de la rosuvastatina. La dosis de rosuvastatina no debe exceder una dosis diaria de 10 mg cuando coadministrada con Zepatier®.
fluvastatina lovastatina simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se ha estudiado la coadministración de Zepatier® con estas estatinas pero puede aumentar las concentraciones de estas estatinas. La dosis de fluvastatina, lovastatina, o simvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando coadministrados con Zepatier®.
Agentes promotores de la vigilia: modafinilo	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de Zepatier® con modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del Zepatier®. No se recomienda la coadministración.

*Esta tabla no los incluye a todos.
†↓ = disminución, ↑ = aumento.
‡Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos.

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Zepatier®
La interacción entre los componentes del Zepatier® (Elbasvir o Grazoprevir) o Zepatier® y los siguientes medicamentos se evaluaron en estudios clínicos, y no se necesitan ajustes de dosis cuando Zepatier® se utiliza con los siguientes medicamentos de forma individual; agentes reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores del H2, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, Dolutegravir, metadona, micofenolato mofetil, píldoras anticonceptivas, aglutinantes de fosfato, pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina rilpivirina, tenofovir disoproxil Fumarato, y sofosbuvir.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Zepatier® se coadministra con abacavir, emtricitabina, entecavir, y lamivudina.

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos

Régimen del tratamiento y duración de la terapia
La tabla 1 a continuación proporciona el régimen de tratamiento con Zepatier® recomendado y duración basada en la población de pacientes y genotipo en pacientes mono-infectados por virus de hepatitis C (VHC) y coinfectados con VHC/HIV1 con o sin cirrosis.

Tabla 1: Regímenes de dosificación recomendados y duraciones de Zepatier® para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica con o sin cirrosis

Tratamiento*	Duración
Sujetos reincidentes sin experiencia previa o con experiencia al tratamiento† - genotipo 1 o 4	
Zepatier®	12 semanas (se pueden considerar 8 semanas en pacientes genotipo 1b‡ sin experiencia previa al tratamiento sin fibrosis o cirrosis significativa§)
Fallas virológicas en tratamiento de sujetos con experiencia al tratamiento¶ - genotipo 1 o 4	
Genotipo 1b‡ Zepatier®	12 semanas
Genotipo 1a o 4 Zepatier® con ribavirina#,Þ	16 semanas
Sin experiencia previa al tratamiento - genotipo 3	

Zepatier® con sofosbuvir	12 semanas

*Refiérase a la información de prescripción de los productos farmacéuticos que se utilizan en combinación con Zepatier® para instrucciones de dosificación específicas.
†Pacientes con genotipo 1 o 4 que fallaron el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina o pacientes genotipo 1 que fallaron con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.
‡Incluye pacientes con subtipos de genotipo 1 conocidos diferentes a 1a o 1b.
§Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa según se determinó por biopsia hepática (es decir, Metavir F0F2) o mediante pruebas no invasivas.
¶Fallas virológicas en tratamiento son pacientes que han tenido una respuesta nula, respuesta parcial, recaída o rebote virológico, o intolerancia al tratamiento previo.
#En estudios clínicos, la dosis de ribavirina se basó en el peso (<66 kg = 800 mg/día, 66 a 80 kg = 1000 mg/día, 81 a 105 kg = 1200 mg/día, >105 kg = 1400 mg/día) se administró en dos dosis divididas con alimentos. Para información adicional sobre la dosificación de ribavirina y modificaciones de la dosis, refiérase a la información de prescripción de la ribavirina.
ÞPacientes con deterioro renal severo (Tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <30 mL/min/1,73 m^2) o con enfermedad renal en fase terminal (ESRD) deben recibir Zepatier® sin ribavirina.

Dosis omitida:
En caso que se omita una dosis de Zepatier® y esté dentro de las 16 horas de la hora en que usualmente se toma Zepatier®, se le debe instruir al paciente que tome Zepatier® tan pronto como sea posible y luego tome la siguiente dosis de Zepatier® en la hora usual. Si más de 16 horas han transcurrido desde la hora en que usualmente se toma Zepatier®, entonces se le debe instruir al paciente que no debe tomar la dosis omitida y tomar la siguiente dosis según el esquema de dosificación usual. Se les debe instruir a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Pacientes pediátricos:
La seguridad y eficacia de Zepatier® no se han establecido en pacientes pediátricos menores a los 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:
No se recomienda el ajuste de la dosis de Zepatier® en pacientes geriátricos

Deterioro renal:
En pacientes con genotipo 1 o 4 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis, administrar Zepatier® sin ribavirina de

acuerdo con la duración del tratamiento en la tabla 1. En pacientes con genotipo 1a o 4 con deterioro renal severo o con ESRD que experimentaron falla del tratamiento durante un tratamiento previo con peginterferón alfa + ribavirina o con sólo interferón, se puede considerar una duración de tratamiento de 12 semanas con Zepatier®.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Zepatier® con sofosbuvir en pacientes con genotipo 3 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis.

Deterioro hepático:
No se recomienda el ajuste de la dosis de Zepatier® en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del Grazoprevir. Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro renal severo (Child-Pugh C) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del Grazoprevir.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Zepatier® en pacientes que esperan trasplante de hígado o en receptores de trasplante de hígado. La concentración plasmática del Grazoprevir se aumenta si Zepatier® se coadministra con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada.

Co-infección con VHC/VHB (Virus de hepatitis B):
No se han estudiado la seguridad y eficacia del Zepatier® en pacientes co-infectados con VHC/VHB.

Vía de Administración: Oral
Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva entidad química
- Protección de los datos de prueba de acuerdo con el decreto 2085 /2002
- Información Para Prescribir Versión 02 de 2016
- Inserto Versión 02 de 2016
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión

de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2016136734 del 28/09/2016.

3.1.1.4. KISQALI® 200mgCOMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20115059
Radicado : 2016131008
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis SingaporePharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene succinato de ribociclib, en cantidad equivalente a 200 mg de ribociclib.

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:
Kisqali® (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), en combinación con Letrozol, está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas aquejadas de cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), como terapia endocrina inicial.

Contraindicaciones:
Kisqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Neutropenia:
La neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (74,3%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los datos de laboratorio) en el 59,6% de las pacientes que recibieron Kisqali® + Letrozol en el estudio clínico de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado <3) fue de 15 días en el grupo que recibió Kisqali + Letrozol. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se

observó neutropenia febril en el 1,5% de las pacientes expuestas a Kisqali en el ensayo clínico de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 afebril se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 afebril, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos —RAN— entre 500 y <1000/mm^3 con un único episodio de fiebre >38,3°C (o) fiebre superior a 38°C durante más de una hora y/o una infección concurrente) y en las que presenten neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar:
En el ensayo clínico de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (Kisqali + Letrozol: 10,2%; placebo + Letrozol: 1,2%) y de la AST (Kisqali + Letrozol: 6,9%; placebo + Letrozol: 1,5%).

En el ensayo clínico de fase III y el estudio de fase Ib. con la biterapia de Kisqali + Letrozol, el 83,8% (31/37) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 57 días en el grupo tratado con Kisqali + Letrozol. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤2) fue de 24 días en el grupo tratado con Kisqali + Letrozol.

En 4 pacientes (1,2%) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del límite superior de la normalidad acompañadas de un aumento de la bilirrubina total

superior a dos veces el límite superior de la normalidad, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis, y en todas ellas las cifras se normalizaron en un máximo de 154 días desde la retirada del tratamiento con Kisqali.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.
El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento.
No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado ≥3 al inicio.

Prolongación del intervalo QT:
En el ensayo clínico de fase III, el examen de los registros electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que una paciente (0,3%) presentó un intervalo QTcF posterior al inicio >500 ms y en nueve pacientes (2,7%) el intervalo QTcF se prolongó >60 ms respecto al inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los seis primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes de empezar a administrar Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- Síndrome del QT largo
- Una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- Anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4-4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento.

Toxicidad para la función reproductora:
Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Resumen del perfil toxicológico:
La evaluación general de la seguridad de Kisqali se basa en los datos de 898 pacientes, de las cuales 568 recibieron Kisqali en la dosis recomendada de 600 mg y según la pauta posológica propuesta (días 1 a 21 de un ciclo de 28 días); en esta cifra se incluyen 381 pacientes que además de Kisqali recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de Letrozol.

Los datos de seguridad que figuran a continuación proceden de un ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 668 mujeres postmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali + Letrozol o de placebo + Letrozol.

La duración mediana de la exposición a Kisqali + Letrozol fue de 13 meses, y el 58,1% de las pacientes estuvieron expuestas al menos 12 meses.
La proporción de pacientes en las que hubo que reducir la dosis debido a eventos adversos, con independencia de la relación causal, fue del 44,6% entre las tratadas con Kisqali + Letrozol y del 3,0% entre las que recibieron placebo + Letrozol.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,5% de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y el 2,1% de las que recibieron placebo + Letrozol. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali + Letrozol fueron elevación de la ALT (2,7%), elevación de la AST (2,4%) y vómitos (1,5%).

Fallecieron durante el tratamiento, con independencia de la relación causal, tres (0,9%) de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y una (0,3%) de las pacientes que recibieron placebo + Letrozol. En el grupo tratado con Kisqali + Letrozol, cada fallecimiento se debió a una causa distinta, a saber: indicación del estudio, muerte (causa desconocida) y muerte súbita (en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2). En el grupo que recibió placebo + Letrozol se produjo una muerte debida a la indicación del estudio.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (notificadas con una frecuencia ≥20% y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia ≥2% y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, Linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda.

Reacciones Adversas:
Resumen del perfil toxicológico:
La evaluación general de la seguridad de Kisqali se basa en los datos de 898 pacientes, de las cuales 568 recibieron Kisqali en la dosis recomendada de 600 mg y según la pauta posológica propuesta (días 1 a 21 de un ciclo de 28 días); en esta cifra se incluyen 381 pacientes que además de Kisqali recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de Letrozol.

Los datos de seguridad que figuran a continuación proceden de un ensayo clínico de fase III llevado a cabo en 668 mujeres postmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente, en proporción 1:1, al grupo de Kisqali + Letrozol o de placebo + Letrozol.

La duración mediana de la exposición a Kisqali + Letrozol fue de 13 meses, y el 58,1% de las pacientes estuvieron expuestas al menos 12 meses.

La proporción de pacientes en las que hubo que reducir la dosis debido a eventos adversos, con independencia de la relación causal, fue del 44,6% entre las tratadas con Kisqali + Letrozol y del 3,0% entre las que recibieron placebo + Letrozol. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,5% de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y el 2,1% de las que recibieron placebo + Letrozol. Los eventos adversos notificados con más frecuencia como causa de retirada del tratamiento con Kisqali + Letrozol fueron elevación de la ALT (2,7%), elevación de la AST (2,4%) y vómitos (1,5%).

Fallecieron durante el tratamiento, con independencia de la relación causal, tres (0,9%) de las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol y una (0,3%) de las pacientes que recibieron placebo + Letrozol. En el grupo tratado con Kisqali + Letrozol, cada fallecimiento se debió a una causa distinta, a saber: indicación del estudio, muerte (causa desconocida) y muerte súbita (en una paciente con hipopotasemia de grado 3 y prolongación del intervalo QT de grado 2). En el grupo que recibió placebo + Letrozol se produjo una muerte debida a la indicación del estudio.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (notificadas con una frecuencia ≥20% y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que

recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia ≥2% y más frecuentes entre las pacientes tratadas con Kisqali + Letrozol que entre las que recibieron placebo + Letrozol) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales, Linfopenia, hipofosfatemia, vómitos, náuseas, fatiga y dolor de espalda.

El ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A in vivo. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad de la isoforma CYP3A pueden alterar la farmacocinética del ribociclib.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib:
La coadministración de Ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al ribociclib en una proporción de 3,21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, Ritonavir, Nefazodona, Nelfinavir, posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol. Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes.

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de Kisqali a 200 mg (una vez al día). No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali, es necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad.

Se debe pedir a las pacientes que no consuman granadas, jugo de granada, pomelos (toronja) ni jugo de pomelo (toronja), pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib.

Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib
La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de san Juan (Hypericum Perforatum). Se debe considerar la

posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib:
La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali a la dosis clínicamente pertinente de 600 mg probablemente aumentará el AUC del midazolam en una proporción de 5,2.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de bajo índice terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un índice terapéutico bajo tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanilo, pimozida, quinidina, Sirolimus y Tacrolimus, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias.

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibidor por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble).

Medicamentos que son sustratos de transportadores:
Evaluaciones in vitro indican que, en concentraciones de interés clínico, Kisqali tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias gp-P, OAT1/3, OATP1B1/B3 y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones.

Interacciones del fármaco con alimentos:
Kisqali puede administrarse con o sin alimentos.
En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de ribociclib en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la Cmáx: 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del AUC0-∞: 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12

Medicamentos que elevan el pH gástrico:
El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha evaluado la administración conjunta de Kisqali con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico en un ensayo clínico, no se ha observado una alteración

de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos.

Interacciones previstas:
Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT
Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol, etcétera), cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida y ondansetrón intravenoso, entre otros.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Pauta posológica:
Población destinataria general
La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Kisqali debe administrarse con 2,5 mg de Letrozol que se tomará una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción de Letrozol.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de Letrozol aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Modificaciones de la dosis:
En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/día	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/día	2 comprimidos de 200 mg

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Segunda reducción de dosis	200 mg/día*	1 comprimido de 200 mg

*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/día, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.

Tabla 2 Reacciones adversas hematológicas: modificaciones posológicas y tratamiento

Neutropenia	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm^3 – <LIN)	Grado 3 (RAN 500 - <1000/mm^3)	Neutropenia febril de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm^3)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda de grado, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
	Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.			
*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 ºC (o) superior a 38 ºC durante más de una hora y/o una infección concurrente. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				

Tabla 3 Reacciones adversas hepatobiliares: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × LSN	No es necesario adaptar la dosis.	Grado < 2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ---------- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea de igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas >3 × LSN y la bilirrubina total >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.				
*Inicio = antes de iniciado el tratamiento. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				

Tabla 4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento

ECG con QTcF >480 ms	Interrumpa la administración de Kisqali. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece un intervalo QTcF ≥481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF > 500 ms en al menos 2 registros electrocardiográficos distintos: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es >500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al intervalo inicial y también se observa taquicardia helicoidal (torsade de pointes) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.
Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica (ECG). Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.	

Tabla 5 Otras reacciones adversas*: modificaciones posológicas y tratamiento

	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
Otras reacciones adversas	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.
*Se excluyen las reacciones adversas hematológicas y hepatobiliares y la prolongación del intervalo QT. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.			

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A:

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día.

Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Poblaciones especiales
Disfunción renal:
No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se procederá con precaución en las pacientes con disfunción renal severa, ya que no se tiene experiencia con el uso de Kisqali en esta población.

Disfunción hepática:
Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (grado A de la clasificación de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (grado B de la clasificación de Child-Pugh) y severa (grado C de la clasificación de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricas:
Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años):
No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración:
Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Vía de Administración: Oral
Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva entidad química
- Protección de los datos de prueba de acuerdo con el decreto 2085 /2002
- Inserto/ prospecto internaciones IPL y Declaración Sucinta BSS de Referencia Versión 19 de Agosto de 2016
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Asignación de la condición de venta
- Aprobación de la posología

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información adicional que permita establecer un balance beneficio riesgo favorable, teniendo en cuenta que los resultados presentados no son concluyentes en cuanto a su superioridad sobre placebo en sobrevida global y calidad de vida.

3.1.1.5. SPECTRACEF® 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
SPECTRACEF® 400 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20114975
Radicado : 2016130312
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión De Vértices De Tecnofarma S.A
Fabricante : Tedec – Meiji Farma S.A

Composición:

- Spectracef® 200mg: Cada Comprimido Recubierto contiene 200mg de Cefditoren correspondientes a 245,1 mg de Cefditoren Pivoxil.

- Spectracef® 400mg: Cada comprimido Recubierto 400mg de Cefditoren correspondientes a 490.2mg de Cefditoren Pivoxil.

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

Spectracef® estáindicadoeneltratamientodelassiguientesinfeccionesproducidaspormicroorganismos sensibles:

- Faringoamigdalitisaguda.
- Sinusitismaxilaraguda.
- Exacerbaciónagudadebronquitiscrónica.
- Neumoníaadquiridaenlacomunidad,leveamoderada
- Infeccionesnocomplicadasdepielytejidosblandos,talescomocelulitis,heridasinfectadas,abscesos, foliculitis,impétigoyforunculosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, otra cefalosporina o alguno de los excipientes.
- En pacientes con hipersensibilidad a la caseína, deberá tenerse en cuenta que este medicamento contiene caseinato de sodio.
- Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a penicilina o a cualquier otro principio activo beta-lactámico.
- Al igual que otros fármacos productores de pivalato, Cefditoren Pivoxil está contraindicado en casos de deficiencia primaria de carnitina.

Embarazo
Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos oindirectos sobreel embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. No existen datos suficientes sobre la utilización de Cefditoren en mujeres embarazadas.

Lactancia
No se dispone de datos suficientes que permitan descartar la presencia de Cefditoren en la leche materna. Por tanto, no se recomienda la administración de Spectracef® durante la lactancia.

Precauciones y Advertencias:
Antes de instaurar la terapia con Cefditoren, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al Cefditoren, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta- lactámico.
Cefditoren debe administrarse con precaución en pacientes que hayan tenido algún tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico.

Se ha detectado diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de Cefditoren. Estos diagnósticos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o en un breve período de tiempo tras el tratamiento.

Cefditoren debesersuspendidosiduranteeltratamientoaparece diarreagravey/odiarreasanguinolenta, instaurandountratamientosintomáticoadecuado. Cefditoren debeserutilizadoconprecaución enindividuosconhistorialdeenfermedadgastrointestinal, particularmentecolitis.

Enpacientesconinsuficiencia renaldemoderadaagrave,laconcentración yduracióndelaexposición al Cefditoren seincrementa. Porestarazón,ladosistotaldiariadebereducirsecuandoCefditorenseadministraapacientesconinsuficiencia renalagudaocrónica,demoderadaagraveparaevitarposiblesconsecuencias clínicas,talescomoconvulsiones.

Losantibióticoscefalosporínicos sedebenadministrarconprecauciónenpacientesqueesténrecibiendo tratamientoconcomitanteconprincipiosactivosnefrotóxicos,comoantibióticosaminoglucósidos opotentes diuréticos(comolafurosemida),yaqueestas combinacionespueden tenerunefectoindeseablesobrelafunción renalysehanasociadoconototoxicidad.

ElusoprolongadodeCefditorenpuededarlugaraunsobre crecimientodemicroorganismosnosensibles, comoEnterococoyCandidaspp.

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede producirse un descenso en la actividad de la protrombina. Por tanto, el tiempo de protrombina debería monitorizarse en pacientes de riesgo tales como pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que están tratados con terapia anticoagulante.

La administración de profármacos de pivalato se ha asociado con la disminución en plasma de la concentración de carnitina. Sin embargo, estudios clínicos concluyeron que la disminución de carnitina asociada con la administración de Cefditoren Pivoxil no tenía efectos clínicos.

Spectracef® 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1,14 mmoles (aprox. 26,2 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Spectracef® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Cefditoren Pivoxil puede causar mareos y somnolencia.

Reacciones Adversas:
En los ensayos clínicos aproximadamente 6.000 pacientes recibieron Cefditoren en dosis de 200 mg ó 400 mg dos veces al día hasta un máximo de 14 días. Aproximadamente el

24% de los pacientes comunicaron al menos una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes se interrumpió el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes fueron las de tipo gastrointestinal. En la mayoría de los estudios, se observó aparición de diarrea en más del 10% de la totalidad de los pacientes y más frecuente con la dosis de 400 mg que con la de 200 mg dos veces al día. Las reacciones adversas observadas, comunicadas tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización se describen a continuación:

Sistema orgánico	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100,<1/10)	Pocofrecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raras (=1/10.000,<1/1.000)	Noconocida (no puedeestimarse a partirdelos datos disponibles)
Exploraciones complementarias			Leucopenia, aumentodeALT	Prolongacióndel Tiempode coagulación,aumentodeAST,aumentodelafosfatasaalcalina, albuminuria, disminucióndel tiempode tromboplastina, aumentodelos nivelesdeLDH,y aumentodelos nivelesdecreatinina.	Disminución de carnitinaenel suero
Trastornos cardiacos				Fibrilaciónauricular, fallocardiaco, síncope,taquicardia, extrasístole ventricular	
Trastornosdela sangreydelsistema linfático			Trombocitosis, leucopenia	Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemiahemolítica, linfadenopatia	Agranulocitosis
Trastornosdelsistemanervioso		Cefalea	Nerviosismo, mareos, insomnio, somnolencia,	Amnesia, descoordinación, hipertonía,meningitis, temblor	

Trastornosoculares				Ambliopía,trastorno ocular,dolorocular, blefaritis	
Trastornosdel oído				Tinnitus	
Trastornos respiratorios, torácicosy mediastínicos			Faringitis, rinitis,sinusitis	Asma	Neumonía eosinofílica, neumonía intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Náuseas,dolor abdominal, dispepsia	Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidiasis oral, eructación, sequedadd	Estomatitis,úlceras bucales,colitis hemorrágica,colitis ulcerosa,hemorragia gastrointestinal, glositis,hipo, decoloracióndela lengua	

Interacciones:
Antiácidos:
La administración simultánea de antiácidos conteniendo hidróxido de magnesio y aluminio y CefditorenPivoxil junto con comida produjo una disminución de la Cmáx y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un periodo de 2 horas entre la administración de antiácidos y CefditorenPivoxil.

Antagonistas de los receptores H2:
La administración simultánea de famotidina por vía intravenosa y CefditorenPivoxiloral produjo unadisminucióndelaC$_{máx}$yel AUCdeCefditorenenun27%yun22%respectivamente.Portanto,noserecomiendael usoconcomitantedeCefditorenPivoxilconantagonistasdelosreceptoresH$_2$.

Probenecid:
La administración simultánea de CefditorenPivoxil con probenecid reduce la excreción renal de Cefditoren, produciendo un aumento del 49% en la Cmáx, del 122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación.

Anticonceptivos orales:
LaadministracióndeCefditorenPivoxilnoalterólaspropiedadesfarmacocinéticasdelanticonceptivoetinil estradiol.CefditorenPivoxilpuedetomarsesimultáneamente encombinaciónconanticonceptivos oralesque contenganetinilestradiol.

Interacción con medicamentos/pruebas de laboratorio:

- Las cefalosporinas pueden inducir falsos positivos en la prueba directa de Coombs, que puede interferir con pruebas cruzadas de compatibilidad sanguínea.
- Pueden darse resultados falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante métodos de reducción de cobre, pero no con los métodos enzimáticos.
- Pueden obtenerse resultados falsos negativos con el método del ferrocianuro en la determinación de glucosa en sangre o plasma, por lo que se recomienda utilizar el método de la glucosa oxidasa ohexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/plasma en pacientes que reciban CefditorenPivoxil.

Dosificación y Grupo Etario:
Grupo Etario: Hombres y/o Mujeres Mayores de 12 años:
Lapautaposológicarecomendadaestáenfuncióndelagravedaddelainfección,elestadobasal delpacientey los microorganismospotencialmenteimplicados.

Posología

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):
Faringoamigdalitisaguda:200mgdeCefditorencada12 horasdurante10días.
Sinusitismaxilaraguda:200mgdeCefditorencada12 horasdurante10días.
Exacerbaciónagudadebronquitiscrónica:200mgdeCefditorencada12 horasdurante5 días.

Neumoníaadquiridaenlacomunidad:
Encasosleves:200mgdeCefditorencada12 horasdurante14días.
Encasosmoderados:400mgdeCefditorencada12 horasdurante14días.
Infeccionesnocomplicadasdepielytejidosblandos:200mgcada12 horasdurante10días.

Pacientes de edad avanzada:
Enpacientes deedadavanzadanoseprecisanajustesdedosis,exceptoencasosdedeterioroavanzado delas funcioneshepática y/orenal.

Insuficiencia renal:
Noseprecisaajustededosisenpacientesconalteración delafunciónrenaldecarácterleve.Enpacientescon insuficienciarenalmoderada(aclaramientodecreatinina30-50ml/min)ladosisdiariatotalnodebesuperar200mgdeCefditorencada12horas.Enpacientes coninsuficienciarenalgrave(aclaramientodecreatinina<30ml/min),serecomiendaunadosis únicade200mgaldía.Nosehadeterminadoladosisapropiadaen pacientessometidosa diálisis.

Insuficiencia hepática:

Enpacientes coninsuficiencia hepáticaleve(Child-PughA)amoderada (Child-PughB)noesnecesario ajustar ladosis.Encasosdeinsuficienciagrave(Child-Pugh C),nosedisponededatosquepermitan haceruna recomendacióndedosis.

Población pediátrica:
Spectracef® noestárecomendadoparasuusoenniñosmenoresde12años.Laexperienciaenniñoses limitada.

Forma de administración:
Loscomprimidos debeningerirseenterosconunacantidadsuficientedeagua.Loscomprimidos debenser administradosconcomidas.

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
- Proyecto de Prospecto fecha de la última revisión septiembre/2015 (Folio 305 – 312)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprueba el producto únicamente con las siguientes indicaciones:

Composición:

- **Spectracef® 200mg: Cada Comprimido Recubierto contiene 200mg de Cefditoren correspondientes a 245,1 mg de Cefditoren Pivoxil.**

- **Spectracef® 400mg: Cada comprimido Recubierto 400mg de Cefditoren correspondientes a 490.2mg de Cefditoren Pivoxil.**

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Agente de segunda o tercera linea en el tratamiento de:

- **Faringo amigdalitis aguda.**
- **Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, foliculitis, impétigo y forunculosis.**

Precauciones y Advertencias:

Antes de instaurar la terapia con Cefditoren, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al Cefditoren, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta- lactámico.
Cefditoren debe administrarse con precaución en pacientes que hayan tenido algún tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico.

Se ha detectado diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de Cefditoren. Estos diagnósticos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o en un breve período de tiempo tras el tratamiento.

Cefditoren debe ser suspendido si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o diarrea sanguinolenta, instaurando un tratamiento sintomático adecuado.
Cefditoren debe ser utilizado con precaución en individuos con historial de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la concentración y duración de la exposición al Cefditoren se incrementa. Por esta razón, la dosis total diaria debe reducirse cuando Cefditoren se administra a pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, de moderada a grave para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones.

Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglucósidos o potentes diuréticos (comolafurosemida), ya que estas combinaciones pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad.

El uso prolongado de Cefditoren puede dar lugar a un sobre crecimiento de microorganismosnosensibles, como Enterococoy Candidas pp.

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede producirse un descenso en la actividad de la protrombina. Por tanto, el tiempo de protrombina debería monitorizarse en pacientes de riesgo tales como pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que están tratados con terapia anticoagulante.

La administración de profármacos de pivalato se ha asociado con la disminución en plasma de la concentración de carnitina. Sin embargo, estudios clínicos concluyeron que la disminución de carnitina asociada con la administración de Cefditoren Pivoxil no tenía efectos clínicos.

Spectracef® 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1,14 mmoles (aprox. 26,2 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Spectracef® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Cefditoren Pivoxil puede causar mareos y somnolencia.

<u>Déficit de carnitina inducido por este agente esta asocido a encelopatia</u>

Debe incluir en advertencias el déficit de carnitina inducido por este agente esta asocido a encelopatia, la cual se incluye en el texto aceptado.

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el prospecto al concepto de esta Acta.

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. SUPECT 100 mg CÁPSULAS
SUPECT 200 mg CÁPSULAS

Expediente : 20115032
Radicado : 2016130774
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : IL-YANG BioPharm

Composición:

- Supect 100mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 106.8 mg de Radotinib hidrocloruro (100 mg como Radotinib).

- Supect 200 mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 213.6 mg de Radotinib hidrocloruro (200 mg como Radotinib).

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:
Tratamiento de la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib. La eficacia de este medicamento se basa en las tasas de respuesta citogénica.

Contraindicaciones:
Pacientes con hipersensibilidad al ingrediente activo o a otros ingredientes de Supect

Precauciones y Advertencias:
Administrar con cuidado en los siguientes pacientes:
Los datos in vitro mostraron una posibilidad de que Supect pueda prolongar un intervalo QT. Un estudio fase 1 para 22 pacientes con leucemia mieloide crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib reportaron que hubo 3 pacientes con aumento del QTcF (≥30 mseg), y entre ellos, 2 pacientes mostraron aumento del QTcF ≥60 mseg con un QTcF ≥480 mseg. Un estudio Fase 2, en el cual se administraron cerca de 400 mg de Supect dos veces al día en pacientes con Ph + CML en fase crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa que incluyera imatinib, reveló que 6 de 77 pacientes mostraron un aumento en el QTcF de ≥30 mseg desde el inicio, pero ningún paciente mostró aumento en QTcF ≥60 mseg. Cinco de 77 pacientes mostraron un QTcF ≥450 mseg. Pero ningún paciente mostró QTcF ≥480 mseg, y no hubo intervalos QT prolongados clínicamente significativos ni reacciones adversas cardiovasculares al medicamento como TorsadedePointes.

Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT.

Supect debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo significativo de prolongación del QTc (pacientes con síndrome congénito de QT largo, enfermedad cardiovascular no controlada o significativa (incluyendo infarto reciente del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa)). Se recomienda obtener ECGs al inicio, y los ECGs deben medirse en caso de un signo clínico

Se reportó un caso de muerte en un paciente a quien se administraron 800 mg/día, causada por un trastorno cardiovascular durante un estudio clínico para pacientes con CML con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, pero el caso tenía una historia de trastorno cardiovascular y por lo tanto no se aclaró una relación directa entre Supect y el trastorno cardiovascular.

Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inducidores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a Supect a un nivel clínicamente significativo. Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4.

Hepatotoxicidad:
La Hiperbilirrubinemia (53.2%) se reportó más comúnmente en un estudio clínico, y la incidencia ≥ grado 3 fue 32.5%. La incidencia de SGPT (ALT) elevado fue 40.3% y la de SGPT (ALT) elevado ≥ grado 3 fue 10.4%. La incidencia de SGOT (AST) elevado fue 33.8% y la de SGOT (AST) elevado ≥ grado 3 fue 1.3%. En pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o seria), deben monitorearse cuidadosamente los conteos sanguíneos periféricos y las enzimas hepáticas.

Análisis de laboratorio:
La administración de Supect está relacionada frecuentemente con la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia (NCI CTC grado ¾). Por lo tanto, deben realizarse conteos sanguíneos completo (CBC) cada dos semanas durante los primeros dos meses y después cada mes, o como se indique clínicamente. La mielosupresión es generalmente reversible y usualmente se maneja retirando Supect temporalmente o con reducción de dosis.

Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL:
En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B.
Así mismo se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.

En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras

finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus

Reacciones Adversas:
Pacientes con Ph+ CML-CP con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib:
En pacientes con Ph+ CML-CP que mostraron resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, la duración media del tratamiento con Supect 400 mg dos veces al día fueron 13.5 meses.

El evento adverso más frecuente relacionado con el medicamento fue la Hiperbilirrubinemia, observada en 51.9% (40/77 pacientes) de los pacientes, y se observó Hiperbilirrubinemia ≥ grado 3 en 31.2% (24/77 pacientes) de los pacientes.

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la segunda mayor incidencia fue SGPT (ALT) elevado en 37.7% (29/77 pacientes), y la incidencia ≥ grado 3 fue 10.4% (8/77 pacientes).

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la tercera mayor incidencia fue SGOT (AST) elevado en 31.2% (24/77 pacientes), y la incidencia ≥ grado 3 fue 1.3% (1/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con tasa de incidencia ≥ 10% fueron la trombocitopenia en 28.6% (22/77 pacientes), erupción en 23.4% (18/77 pacientes), fatiga en 16.9% (13/77 pacientes), prurito en 14.3% (11/77 pacientes), dolor de cabeza en 13.0% (10/77 pacientes), hiperglicemia en 11.7% (9/77 pacientes), neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), náusea en 10.4% (8/77 pacientes), disminución del apetito en 10.4% (8/77 pacientes) y mialgia en 10.4% (8/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con una tasa de incidencia ≥ 5% incluyeron astenia, fosfatasa alcalina elevada, vómito, dispepsia, pirexia, lipasa elevada, artralgia, anemia, diarrea, amilasa elevada, dolor en las extremidades y alopecia.

El evento adverso hematológico relacionado con el medicamento observado más frecuentemente fue la trombocitopenia, observada en 28.6% (22/77 pacientes), todos los cuales fueron ≥ grado 3).

Otros eventos adversos hematológicos relacionados con el medicamento incluyeron neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), anemia en 5.2% (4/77 pacientes), leucopenia en 1.3% (1/77 pacientes), neutropenia febril en 1.3% (1/77 pacientes), leucocitosis en 1.3% (1/77 pacientes) y pancitopenia en 1.3% (1/77 pacientes).

Las anormalidades de laboratorio incluyeron Hiperbilirrubinemia en 51.9% (40/77 pacientes), ALT elevado (SGPT) en 37.7% (29/77 pacientes), AST elevado (SGOT) en 31.2% (24/77 pacientes), fosfatasa alcalina elevada en sangre en 7.8% (6/77 pacientes), lipasa elevada en 6.5% (5/77 pacientes), amilasa elevada en sangre en 5.2% (4/77 pacientes), bilirrubina elevada en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del potasio en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), aumento de la gamma-glutamiltransferasa en 2.6% (2/77 pacientes), anormalidad del color de la orina en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del peso en 2.6% (2/77 pacientes) y glucosa elevada en sangre en 1.3% (1/77 pacientes). La mayoría de los pacientes mejoraron después de la interrupción temporal del medicamento en estudio clínico y pudieron continuar el tratamiento.

No hubo otras reacciones adversas cardiovasculares al medicamento, como la prolongación clínicamente significativa del intervalo QT o TorsadedePointes.
El 20% de los pacientes descontinuaron la administración debido a eventos adversos sin relación causal con el medicamento.

Reacciones adversas reportadas más frecuentemente:
La Tabla 3 muestra la incidencia de las reacciones adversas no hematológicas (excluyendo anormalidades de laboratorio). Se incluyen las reacciones adversas reportadas en más del 10% de los pacientes que recibieron Supect.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas reportadas más frecuentemente (≥ 10%)

Reacciones Adversas	Todos los grados	Grado 3/4
	% (N = 77)	
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	11.7	2.6
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	18.2	3.9
Pirexia	16.9	1.3
Astenia	11.7	3.9
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hiperglicemia	14.3	11.7
Disminución del apetito	10.4	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y conectivos		
Mialgia	16.9	1.3
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	18.2	1.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	13.0	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	26.0	1.3
Prurito	16.9	1.3

Interacciones:
Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT.

Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inducidores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a Supect a un nivel clínicamente significativo. Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4.

Medicamentos anti-arrítmicos y otros medicamentos propensos a prolongar el intervalo QT

Debe evitarse la coadministración de Supect con medicamentos anti-arrítmicos (e.g.: amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina o sotalol) u otros medicamentos propensos a prolongar un intervalo QT (e.g.: cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, o bepiridil, pimozida).

Dosificación y Grupo Etario:
La terapia debe iniciarse por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CML.

Supect debe tomarse dos veces al día en intervalos de 12 horas. No debe consumirse comida por lo menos 2 horas antes y después de tomar la dosis, y las cápsulas no deben masticarse sino tragarse enteras con agua.

Posología para CML en pacientes adultos:
La dosis recomendada de Supect son 400mg de forma oral dos veces al día para pacientes en la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib.

La fase crónica de CML se define cuando todos los siguientes criterios se cumplen: blastos <15% en la sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica <20%, plaquetas >100 x 109/L.

Duración del tratamiento: en estudios clínicos, el tratamiento con Supect se continuó hasta la progresión de la enfermedad. El efecto de detener el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completo aún no ha sido investigado.

Ajuste de la dosis para reacciones adversas
Neutropenia y trombocitopenia:

Tabla 1. Ajustes de dosis para neutropenia y trombocitopenia:

ANC* <1x10^9/L y/o conteo de plaquetas <50 x 10^9/L	1. Detener Supect y monitorear el conteo sanguíneo 2. Reiniciar en un plazo de 2 semanas con una dosis anterior si ANC > 1 x 10^9/L y/o plaquetas >50 x 10^9/L. Si ocurre esta reacción adversa, considerar la reducción de la dosis paso por paso (300 mg dos veces al día – 200 mg dos veces al día – descontinuación del tratamiento si recurre repetitivamente. 3. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 2 semanas y se recuperan en un plazo de 6 semanas, resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día. Si ocurre esta reacción adversa, considerar una reducción de la dosis paso por paso (200 mg dos veces al día – descontinuación del tratamiento si recurre repetitivamente). 4. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 6 semanas, considerar la descontinuación del tratamiento.

* ANC = Conteo Absoluto de Neutrófilos

Prolongación del intervalo QT:

Tabla 2. Ajustes de dosis para prolongación del intervalo QT:

QTcF > 480 mseg	1. Detener Supect y monitorear al paciente con análisis repetidos de ECG hasta que el QTcF retorne a <480 mseg. 2. Si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir a una dosis menor, 300mg dos veces al día. 3. Si el QTcF > 480 mseg después de la nueva provocación, medir repetidamente con ECG y si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir el tratamiento con 200 mg dos veces al día. 4. Si después de la reducción de la dosis a 200 mg dos veces al día vuelve a suceder la anormalidad del valor QTcF, debe considerarse la descontinuación del tratamiento.

3.Elevación en suero de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas:
Interrumpir Supect si la bilirrubina y las transaminasas hepáticas en suero aumentan más allá de Grado 3. Resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día cuando se recupere el nivel. Cuando recurra, reducir la dosis gradualmente a 200 mg dos veces al día; y si el evento persiste, Supect debe ser descontinuado.

4.Otras reacciones adversas no hematológicas:
Si se desarrollan otras toxicidades no hematológicas serias ≥ Grado 3, debe interrumpirse la dosificación, y puede resumirse con 300 mg dos veces al día cuando se resuelva la toxicidad.
*Si es clínicamente apropiado, debe considerarse el re-escalamiento de la dosis a 400 mg dos veces al día.

Vía de Administración: Oral
Condición de Venta: Venta con formula medica

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 del nuevo producto
- Inserto Versión 3.3 actualización 2015-03-13 (Folio 52-77)
- Información Para Prescribir Versión 3.3 actualización 2015-03-13(Folio 25-50)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que permita establecer más claramente el beneficio para la subpoblación de pacientes intolerantes o no respondedores al imatinib teniendo en cuenta que el estudio presentado es un estudio fase II en desarrollo.

3.1.1.7. BESIVANCE 0.6% SUSPENSIÓN OFTALMICA

Expediente : 20115064
Radicado : 2016131052
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Baush & Lomb INC

Composición: Cada mL contiene 6.630 mg besifloxacino HCl equivalente a 6.060 mg besifloxacino

Forma Farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones:
Indicado para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana causada por colonias aisladas susceptibles de las siguientes bacterias:

*Corynebaterium pseudodiphtheriticum**
*Corynebaterium striatum**
*Haemophilus influenzae**
*Moraxella lacunata**
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermis
*Staphylococcus hominis**
*Staphylococcus lugdunensis**
Staphylococcus grupo mitis
Streptococcus oralis
Streptococcus pneumoniae
*Streptococcus salivarius**
*La eficacia contra este microorganismo se estudió en menos de 10 infecciones.

Contraindicaciones:
Contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a Besifloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los componentes de la fórmula

Precauciones y Advertencias:
Está indicado únicamente para uso oftálmico tópico y no debe inyectarse subconjuntivamente ni debe introducirse directamente en la cámara anterior del ojo.

Al igual que con otros agentes antiinfecciosos, el uso prolongado de Besivance® podría tener como consecuencia el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se presenta una sobreinfección, suspenda el uso y comience una terapia alternativa. Sin embargo, de acuerdo con los conocimientos clínicos, el paciente debe ser examinado con la ayuda de instrumentos ópticos de aumento, como el biomicroscopio o lámpara de hendidura y, cuando sea pertinente, con tinción de fluoresceína.

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto si presentan signos o síntomas de conjuntivitis bacteriana o durante el tratamiento con Besivance®.

Reacciones Adversas:

- Desorden ocular:
  Visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, conjuntivitis, prurito en los ojos, conjuntivitis bacterial.
- Desórdenes del sistema nervioso:
  Dolor de cabeza.

Interacciones:
No han sido observadas interacciones medicamentosas

Dosificación y Grupo Etario:
Aplicar una gota de Besivance® en el ojo afectado, tres veces al día por 5 días, pudiendo ser extendido por 7 días conforme al criterio médico.

Vía de administración: Ocular
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 del nuevo producto

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

Composición: Cada mL contiene 6.630 mg besifloxacino HCl equivalente a 6.060 mg besifloxacino

Forma Farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones:
Indicado para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana causada por colonias aisladas susceptibles de las siguientes bacterias:

Corynebaterium pseudodiphtheriticum*
Corynebaterium striatum*
Haemophilus influenzae*
Moraxella lacunata*
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermis

Staphylococcus hominis*
Staphylococcus lugdunensis*
Staphylococcus grupo mitis
Streptococcus oralis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus salivarius*
***La eficacia contra este microorganismo se estudió en menos de 10 infecciones.**

Contraindicaciones:
Contraindicado para pacientes con hipersensibilidad a Besifloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los componentes de la fórmula

Precauciones y Advertencias:
Está indicado únicamente para uso oftálmico tópico y no debe inyectarse subconjuntivamente ni debe introducirse directamente en la cámara anterior del ojo.

Al igual que con otros agentes antiinfecciosos, el uso prolongado de Besivance® podría tener como consecuencia el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se presenta una sobreinfección, suspenda el uso y comience una terapia alternativa. Sin embargo, de acuerdo con los conocimientos clínicos, el paciente debe ser examinado con la ayuda de instrumentos ópticos de aumento, como el biomicroscopio o lámpara de hendidura y, cuando sea pertinente, con tinción de fluoresceína.

Los pacientes no deben utilizar lentes de contacto si presentan signos o síntomas de conjuntivitis bacteriana o durante el tratamiento con Besivance®.

Reacciones Adversas:
- **Desorden ocular:**
  Visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, conjuntivitis, prurito en los ojos, conjuntivitis bacterial.
- **Desórdenes del sistema nervioso:**
  Dolor de cabeza.

Interacciones:
No han sido observadas interacciones medicamentosas

Dosificación y Grupo Etario:
Aplicar una gota de Besivance® en el ojo afectado, tres veces al día por 5 días, pudiendo ser extendido por 7 días conforme al criterio médico.

Vía de administración: Ocular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.3.0.N10

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

3.1.1.8. TECENTRIQ®1200 mg/20 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20114828
Radicado : 2016128475
Fecha : 15/09/2016
Interesado : Productos Roche S.A
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición:

Cada vial de 20mL contiene un total de 1200 mg de Atezolizumab

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar nomicrocítico (CPNM) localmente avanzado o metástasico que hayan recibidopreviamente quimioterapia

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:
Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis Inmunomediada:

En ensayos clínicos con Tecentriq® se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.

En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq® y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente.

Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo ≥1 mes.

El tratamiento con Tecentriq®puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq® se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Hepatitis inmunomediada:
En ensayos clínicos con Tecentriq® se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato aminotransferasa (AST), Alanina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq® y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

El tratamiento con Tecentriq® se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente.

Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥1 mes. El tratamiento con Tecentriq® puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq® se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

Colitis inmunomediada:
En ensayos clínicos con Tecentriq® se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

El tratamiento con Tecentriq® debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de ≥4 deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten, se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente.

Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides I.V. (1-2 mg/kg al día demetilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥1 mes. El tratamiento con Tecentriq® puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq® se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

Endocrinopatías inmunomediadas:
En ensayos clínicos con Tecentriq® se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq® y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento.

Pueden recibir Tecentriq® los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq® y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq® y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq® puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq® e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona I.V. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥1 mes. El tratamiento con Tecentriq®puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas,

si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta ≤10 mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo).

Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado ≥3 (Glucemia en ayunas >250-500 mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq®. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq® si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

Meningoencefalitis inmunomediada:
En ensayos clínicos con Tecentriq® se han observado casos de Meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.
Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq® en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía I.V. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo ≥1 mes.

Neuropatías inmunomediadas:
Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq®. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

El tratamiento con Tecentriq® debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

Pancreatitis inmunomediada:
En ensayos clínicos con Tecentriq® se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq® en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado ≥3 (>2 veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía I.V. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq® puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta ≤10 mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq® en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

Poblaciones especiales:
Se excluyó de los ensayos con Tecentriq® a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq® debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embriofetal:
Tecentriq® puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 pueden asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a lasmujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq®y durante los 5 meses siguientes a la última dosis

Reacciones Adversas:
Ensayos clínicos
La caracterización de la seguridad de Tecentriq® se basa en los datos combinados de 1547 pacientes con carcinoma urotelial y pacientes con CPNM, con datos de apoyo de la exposición acumulada de 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq®, tanto durante el tratamiento como en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente (≥1/10), frecuente(≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq® en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq®			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia	37 (2,4 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo [a]	54 (3,5 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo [b]	12 (0,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal	2 (0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Diabetes mellitus [c]	3 (0,2 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	272 (17,6 %)	13 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	41 (2,7 %)	8 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis [d]	14 (0,9 %)	6 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	347 (22,4 %)	22 (1,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	221 (14,3 %)	15 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	124 (8,0 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis [e]	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de amilasa elevada	2 (0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de lipasa elevada	3 (0,2 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Escalofríos	94 (6,1 %)	2 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	555 (35,9 %)	48 (3,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	160 (10,3 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	82 (5,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	264 (17,1 %)	9 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión	20 (1,3 %)	4 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Concentración de ALT elevada	61 (3,9 %)	16 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	66 (4,3 %)	18 (1,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis [f]	4 (0,3 %)	3 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	19 (1,2 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	374 (24,2 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	71 (4,6 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	71 (4,6 %)	42 (2,7 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	194 (12,5 %)	11 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	97 (6,3 %)	5 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Síndrome de Guillain-Barré	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq®			
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Categoría de frecuencia
Encefalitis no infecciosa [g]	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Meningitis no infecciosa [h]	-	-	-	Rara
Síndrome miasténico [h]	-	-	-	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	317 (20,5 %)	61 (3,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipoxia	38 (2,5 %)	17 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	38 (2,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis [i]	47 (3,0 %)	15 (1,0 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema [j]	254 (16,4 %)	7 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	168 (10,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	54 (3,5 %)	12 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente

[a] Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides(Tirotropina) elevada, mixedema, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.
[b] Incluye notificaciones de hipertiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides(Tirotropina) elevada, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.
[c] Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus de tipo 1.
[d] Incluye notificaciones de colitis y colitis microscópica.
[e] Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.
[f] Incluye notificaciones de hepatitis autoinmunitaria y hepatitis.
[g] Incluye notificaciones de encefalitis.
[h] Basada en la exposición acumulada de aproximadamente 3800 pacientes de todos los ensayos clínicos.
[i] Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.
[j] Incluye notificaciones de exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, exantema papuloso, exantema maculoso, dermatitis, exantema eritematoso, acné, exfoliación cutánea, úlcera cutánea, dermatitis seborreica, eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema generalizado, toxicidad cutánea, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema papuloescamoso, erupción cutánea tóxica, eritema palpebral, exantema palpebral, foliculitis, forúnculo, exantema

Neumonitis inmunomediada:
La neumonitis se registró en el 3,0% (47/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq®para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. De los 47 pacientes, un evento fue mortal.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,9 meses (intervalo: de 3 días a 18,7 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 días a 12,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Atezolizumab en 6 (0,4%) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6%(24/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq®.

Hepatitis inmunomediada:
La hepatitis se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq®para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,1 meses (intervalo: de 9 días a 7,9 meses).
La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 21 días a 1,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq®.

Colitis inmunomediada:
La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq® para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del Atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq®.

Endocrinopatías inmunomediadas:
El hipotiroidismo se registró en el 3,6% (56/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq® para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Lamediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,8 meses (intervalo: de15 días a 11,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,8% (13/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq® para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de3,5 meses (intervalo: de 21 días a 9,1 meses). La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,1% (2/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq® para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento en 2 pacientes fue de 3 días y de 5,2 meses. Fue preciso administrar corticosteroides a ambos pacientes.

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (5/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq® para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos.

El tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,6-6,5 meses. La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq® en 1 (<0,1%) paciente.

Meningoencefalitis inmunomediada:
La encefalitis se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq® para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. Fue preciso administrar corticosteroides para tratar este evento. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 16 días y su duración fue de 13 días.

Neuropatías inmunomediadas:
El síndrome de Guillain-Barré se registró en <0,1% (1/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq®para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNMmetastásicos. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 8,1 meses y su duración fue de 1,2 meses. En este paciente se suspendió el tratamiento con Tecentriq® debido al síndrome de Guillain-Barré.

Pancreatitis inmunomediada:
La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5% (7/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq® para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,6 meses (intervalo: de 8 días a 10,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (intervalo: de 3 días a5,9+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

Interacciones:
No se han realizado con el Atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas

Dosificación y Grupo Etario:
Información general:
Tecentriq® se administrará en infusión I.V. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.
La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión I.V. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq® debe administrarse en 60 minutos.

Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento:

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq® hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas:
Si se omite una dosis prevista de Tecentriq®, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis.

Modificaciones de la dosis:
- No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq®.
- Consúltese el tratamiento delas siguientes afecciones:

- Neumonitis inmunomediada
- Hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal,diabetes mellitus de tipo 1) inmunomediadas
- Meningoencefalitis inmunomediada
- Neuropatías (síndrome miasténico o miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré)inmunomediadas
- Pancreatitis inmunomediada

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1	Reduzca la velocidad de infusión a la mitad. Cuando se haya resuelto el evento, espere 30 minutos mientras aplica la infusión a la velocidad reducida. Si el paciente la tolera, puede aumentarse la velocidad de infusión hasta alcanzar la velocidad original.
	Grado 2	Suspenda la administración deTecentriq®.

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
		Reanude la infusión, con una velocidad que sea la mitad de la original, únicamente después de que se hayan resuelto los síntomas.
	Grado 3 o 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq®
Exantema	Grado 3	Suspenda la administración de Tecentriq®. El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se haya reducido la dosis de corticosteroides a ≤10 mg de prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide)
	Grado 4	Suspenda permanentemente el tratamiento con Tecentriq®.

Pautas posológicas especiales:
Niños:
No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq® en menores de 18 años.

Ancianos:
Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq® en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal:
Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Vía de Administración: Infusión intravenosa (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 aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Información Para Prescribir Versión 1.0 de febrero de 2016
- Prospecto Internacional Versión 1.0 de febrero de 2016
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Protección de Información No Divulgada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el estudio fase III que se encuentra en curso es inmaduro y por tanto se necesita tener datos consolidados que permitan hacer una evaluación adecuada de su beneficio riesgo.

B) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.1.9. TALTZ™ 80mg SOLUCIÓN

Expediente : 20112702
Radicado : 2016102938
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Eli Lilly InteramericaInc
Fabricante : Eli Lilly andCompany

Composición: Cadajeringaprellenada o inyector (dispositivo) prellenadode Taltz™80 mg/mLcontiene: Ixekizumab 80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Taltz™está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que son candidatos a terapia sistémica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidadgravealprincipioactivooalgunodelosexcipientes incluidos en la formula cualicuantitativa; infeccionesactivasclínicamenteimportantes (p.ej.tuberculosisactiva)

Precauciones y Advertencias:
El tratamiento con Taltz™ se asocia con un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.
Taltz™ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante. Si se desarrollan tales infecciones, se debe hacer un seguimiento estrecho e interrumpir Taltz™ si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz™ hasta que la infección se resuelva.
Taltz™ M no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Sedebe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz™ en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de angioedema, urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos anti-fármaco.

Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz™ e iniciar el tratamiento apropiado.

Enfermedad inflamatoria intestinal
Se han notificado casos de novo o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Taltz™ a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones
Taltz™ no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.
No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmolde sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por loque se considera esencialmente “libre desodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar unmétodo anticonceptivo efectivo durante eltratamiento y durante al menos 10 semanasdespués del tratamiento.

Embarazo:
No se dispone de datos suficientes sobre eluso de ixekizumab en mujeres embarazadas.Los estudios en animales no sugieren efectosperjudiciales directos ni indirectos en lo querespecta al embarazo, el desarrolloembrionario o fetal, el parto o el desarrollopostnatal. Como medida de precaución, espreferible evitar el uso de Taltz™ en elembarazo.

Lactancia:
Se desconoce si ixekizumab se excreta en laleche materna o se absorbe sistemáticamentetras la ingestión en humanos. Sin embargo,ixekizumab se excreta a niveles bajos en laleche de monos cynomolgus. Se debe decidirsi es necesario interrumpir la lactancia ointerrumpir el tratamiento con Taltz™ trasconsiderar el beneficio de la lactancia para elniño y el beneficio del tratamiento para lamadre.

Fertilidad:
No se ha evaluado el efecto de ixekizumabsobre la fertilidad humana. Los estudios enanimales no indican efectos perjudicialesdirectos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir yutilizar máquinas:
La influencia de Taltz™ sobre la capacidadpara conducir y utilizar máquinas es nula oinsignificante.

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas al medicamento(RAMs) notificadas con mayor frecuenciafueron las reacciones en el lugar de lainyección e infecciones del tracto respiratoriosuperior (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Reacciones en el lugar de la inyección:
Las reacciones en el lugar de la inyecciónobservadas de forma más frecuente fueroneritema y dolor. Estas reacciones fueronprincipalmente de intensidad leve a moderaday no dieron lugar a la interrupción de Taltz™.

Infecciones:
Durante la fase controlada con placebo de losestudios clínicos de fase III de psoriasis enplacas, se reportaron infecciones en el 27,2%de los pacientes tratados con Taltz™ hastalas 12 semanas comparado con el 22,9% delos pacientes tratados con placebo.La

mayoría de las infecciones se consideraronno graves y de intensidad leve a moderada, lamayoría no necesitó interrupción deltratamiento. Se presentaron infecciones gravesen 13 (0,6%) de los pacientes tratados conTaltz™ y en 3 (0,4%) de los pacientes tratados con placebo. Lasinfecciones se reportaron durante todo elperiodo de tratamiento en el 52,8% de lospacientes tratados con Taltz™ (46,9 por 100pacientes-año). En el 1,6 % de los pacientestratados con Taltz™ (1,5 por 100 pacientes-año)se notificaron infecciones graves.

Evaluación de laboratorio de la neutropenia ytrombocitopenia:
El 9% de los pacientes que recibieron Taltz™desarrollaron neutropenia. En la mayoría de loscasos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm^3. Estos niveles deneutropenia pueden persistir, fluctuar o sertransitorios. El 0,1% de los pacientes querecibieron TaltZ™, mostraron un recuento deneutrófilos < 1.000 células/mm^3. En general, laneutropenia no necesitó la interrupción deTaltz™. El 3% de los pacientes expuestos aTaltz™ pasaron de un valor de plaquetasnormal en el nivel basal a un valor deplaquetas entre <150.000 células/mm^3 y≥75.000 células/mm^3. La trombocitopeniapuede persistir, fluctuar o ser transitoria.

Inmunogenicidad:
Aproximadamente el 9-17% de los pacientestratados con Taltz™ a la dosis terapéuticarecomendada, desarrollaron anticuerposantifármaco, la mayoría de los cuales fueron atítulos bajos y no asociados con reducción dela respuesta clínica de hasta 60 semanas detratamiento.

Sin embargo, aproximadamente el1% de los pacientes tratados con Taltz™tuvieron anticuerpos neutralizantesconfirmados que se asociaron aconcentraciones bajas de fármaco y adisminución en la respuesta clínica. No se haestablecido con claridad una asociación entreinmunogenicidad y acontecimientos adversosque aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reaccionesadversas:
Es importante reportar sospechas dereacciones adversas al medicamento tras suautorización. Ello permite una supervisióncontinua de la relación beneficio/riesgo delmedicamento. Se invita a los profesionalessanitarios a reportar las sospechas dereacciones adversas.

Interacciones:

No se ha evaluado la seguridad de Taltz™en combinación con otros agentesInmunomoduladores o con fototerapia.

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción farmacológica in vivo. No se ha documentado el papel de IL-17 en la regulación de las enzimas CYP450. Sin embargo, la formación de algunas enzimasCYP450 se suprime por niveles aumentadosde citocinas durante la inflamación crónica. Portanto, los tratamientos antiinflamatorios, comoixekizumab, un inhibidor de IL17A, podríannormalizar los niveles de CYP450 y enconsecuencia, disminuir la exposición de losmedicamentos concomitantes metabolizadospor el CYP450. Por lo que no se puede excluirque exista un efecto clínico relevante sobremedicamentos de estrecho margen terapéuticoque sean sustratos de CYP450, donde la dosisse ajusta de forma individual (p. ej. warfarina).Cuando se inicie el tratamiento con ixekizumaben pacientes tratados con este tipo demedicamentos, se debe considerar larealización de monitorización terapéutica

Dosificación y Grupo Etario:
Posología:
La dosis recomendada es de 160 mg porinyección subcutánea (dos inyecciones de 80mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (unainyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12,seguido de una dosis de mantenimiento de 80mg (una inyección) cada 4 semanas.
En los pacientes que no muestren unarespuesta tras 16 a 20 semanas detratamiento, se debe considerar interrumpir eltratamiento. Algunos pacientes con unarespuesta parcial al inicio, puedenposteriormente mejorar con un tratamientocontinuado más allá de las 20 semanas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):
No es necesario un ajuste de la dosis. La información en pacientes ≥75 años esescasa.

Insuficiencia renal o hepática:
No se ha estudiado Taltz™ en estaspoblaciones de pacientes. No se pueden hacerrecomendaciones posológicas.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad yeficacia de Taltz™ en niños ni adolescentesde 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Taltz™ en niños menores de 6años para el tratamiento de la psoriasis enplacas de moderada a severa no es relevante.

Forma de administración:

Vía subcutánea.
Taltz™ se administra por inyecciónsubcutánea. Los lugares de inyección sepueden alternar. En la medida de lo posible, sedeben evitar como lugares de inyección laszonas de la piel que muestren signos depsoriasis. La solución/la jeringa/el inyector(dispositivo) no se debe agitar.
Si el profesional sanitario lo consideraapropiado, los pacientes se puedenautoinyectar Taltz™ tras una formaciónadecuada en técnica de inyección subcutánea.
Sin embargo, el médico debe garantizar unseguimiento adecuado de los pacientes.

Vía de Administración: Vía subcutánea.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica para producto Biológico Nuevo
- Protección de datos
- Inserto Versión Marzo 2015 (CDS12MAR15)
- Resumen de las Caracterísiticas del Producto Versión 01 en Español
- Metanálisis Versión 8.0

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 jeringa prellenada o inyector (dispositivo) prellenado de Taltz™80 mg/mL contiene ixekizumab 80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Taltz™está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistematica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formula cualicuantitativa; infecciones activas clínicamente importantes (p.ej.tuberculosis activa)

Precauciones y Advertencias:
El tratamiento con Taltz™ se asocia con un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.
Taltz™ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante. Si se desarrollan tales infecciones, se debe hacer un seguimiento estrecho e interrumpir Taltz™ si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz™ hasta que la infección se resuelva.
Taltz™ M no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Sedebe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz™ en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de angioedema, urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos anti-fármaco.

Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz™ e iniciar el tratamiento apropiado.

Enfermedad inflamatoria intestinal
Se han notificado casos de novo o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Taltz™ a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones
Taltz™ no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.
No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmolde sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por loque se considera esencialmente "libre desodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo:
No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrolloembrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz™ en el embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistemáticamentetras la ingestión en humanos. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz™ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir yutilizar máquinas:
La influencia de Taltz™ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Reacciones en el lugar de la inyección:
Las reacciones en el lugar de la inyección observadas de forma más frecuente fueroneritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción de Taltz™.

Infecciones:
Durante la fase controlada con placebo de losestudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se reportaron infecciones en el 27,2%de los pacientes tratados con Taltz™ hastalas 12 semanas comparado con el 22,9% delos pacientes tratados con placebo.La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de

intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se presentaron infecciones graves en 13 (0,6%) de los pacientes tratados con Taltz™ y en 3 (0,4%) de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones se reportaron durante todo el periodo de tratamiento en el 52,8% de los pacientes tratados con Taltz™ (46,9 por 100pacientes-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz™ (1,5 por 100 pacientes-año)se notificaron infecciones graves.

Evaluación de laboratorio de la neutropenia y trombocitopenia:
El 9% de los pacientes que recibieron Taltz™desarrollaron neutropenia. En la mayoría de loscasos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm^3. Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o sertransitorios. El 0,1% de los pacientes que recibieron TaltZ™, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm^3. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción deTaltz™. El 3% de los pacientes expuestos aTaltz™ pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre <150.000 células/mm^3 y≥75.000 células/mm^3. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

Inmunogenicidad:

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes tratados con Taltz™ a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción dela respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento.

Sin embargo, aproximadamente el1% de los pacientes tratados con Taltz™tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a disminución en la respuesta clínica. No se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:
No se ha evaluado la seguridad de Taltz™en combinación con otros agentes Inmunomoduladores o con fototerapia.

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción farmacológica in vivo. No se ha documentado el papel de IL-17 en la regulación de las enzimas CYP450.

Sin embargo, la formación de algunas enzimasCYP450 se suprime por niveles aumentados de citocinas durante la inflamación crónica. Portanto, los tratamientos antiinflamatorios, comoixekizumab, un inhibidor de IL17A, podrían normalizar los niveles de CYP450 y enconsecuencia, disminuir la exposición de los medicamentos concomitantes metabolizados por el CYP450. Por lo que no se puede excluir que exista un efecto clínico relevante sobre medicamentos de estrecho margen terapéuticoque sean sustratos de CYP450, donde la dosis se ajusta de forma individual (p. ej. warfarina).Cuando se inicie el tratamiento con ixekizumab en pacientes tratados con este tipo de medicamentos, se debe considerar la realización de monitorización terapéutica

Dosificación y Grupo Etario:
Posología:
La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80mg (una inyección) cada 4 semanas.
En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir eltratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):
No es necesario un ajuste de la dosis. La información en pacientes ≥75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática:
No se ha estudiado Taltz™ en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz™ en niños ni adolescentes de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Taltz™ en niños menores de 6años para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa no es relevante.

Forma de administración:

Vía subcutánea.
Taltz™ se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de

inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/la jeringa/el inyector(dispositivo) no se debe agitar.
Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz™ tras una formación adecuada en técnica de inyección subcutánea.
Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes.

Vía de Administración: Vía subcutánea.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y el resumen de las características del producto a la indicación aprobada en la presente acta.

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

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. DELPAGOS® 5mg /325mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20113513
Radicado : 2016112956
Fecha : 18/08/2016
Interesado : HB Human BioScience S.A.S.
Fabricante : Cosmo S.P.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene: Oxicodona Clorhidrato 5mg + Acetaminofén 325mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de dolor, de moderado a severo.
- Tratamiento de dolor muscular osteo-artrosico degenerativo, de moderado a severo, no resuelto con AINE/Acetaminofén administrados únicamente.
- Alivio de dolor moderado a severo, en pacientes con cáncer.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes menores de 18 años.
- Porfiria
- Insuficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia hemolítica severa
- Impedimento severo hepatocelular
- Impedimento renal severo
- Insuficiencia respiratoria
- Asma aguda o asma severa bronquial
- Hipercapnia
- Íleo paralitico
- Lactancia

Precauciones y Advertencias:
Dosis diaria máxima:
No exceder de dosis diaria de 4000 mg de Acetaminofén y 80 mg de Oxicodona clorhidrato.

Dependencia al medicamento:
Oxicodona puede causar dependencia, como la morfina. Después de repetidas administraciones, dependencia psicológica y física y tolerancia pueden ocurrir, por tanto este medicamento se debe prescribir y dispensar con precaución.
En el tratamiento del dolor, la necesidad de incremento de las dosis, generalmente no indica tolerancia, esto es usualmente, una necesidad real de analgesia que no se debe confundir con dependencia.
Fuera del uso en el tratamiento del dolor, Oxicodona puede ser usada como narcótico, y por tanto causar abuso. Durante un largo tiempo de uso, un abrupta interrupción puede causar un síndrome de abstinencia, caracterizado por los siguientes síntomas: ansiedad, nerviosismo, resfriado, midriasis, sofocos, lagrimeo, rinorrea, nauseas, vomito, cólicos, diarrea y artralgia.
Síndrome de abstinencia puede ser evitado, mediante una reducción progresiva de la dosis.

Lesiones en la cabeza e incremento de la presión intracraneal:
Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad de elevar la presión del fluido cerebro espinal, puede ser marcadamente exagerado en presencia de lesiones

en la cabeza, otras lesiones intracraneales o un incremento pre-existente de la presión intracraneal.

Además, la Oxicodona, como los otros opioides produce reacciones adversas las cuales pueden encubrir el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza.

Condiciones abdominales agudas:
La administración de Depalgos® puede encubrir el diagnóstico o curso clínico, en pacientes con condiciones abdominales agudas.

Poblaciones con riesgo específico:
Depalgos® debe ser administrado con precaución en pacientes de la tercera edad o con impedimento hepático o impedimento renal moderado, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática y constricción uretral.
Si, durante el tratamiento el síndrome de íleo paralitico, se sospecha o verifica, el tratamiento con Depalgos® debe ser inmediatamente interrumpido.
El uso concomitante de alcohol debe ser evitado.

Reacciones Adversas:
Los más frecuentes efectos indeseables son: constipación (Puede ser prevenido a través de un adecuado tratamiento), confusión, somnolencia, náuseas y vomito (menos evidente en pacientes postrados en cama, por tanto pueden aliviarse al recostarse el paciente).

Los siguientes son los efectos no deseados, que se presentaron:

Sistema	Efectos
Metabolismo y nutrición	Poco común: deshidratación, edema, edema periférico, sed
Sistema nervioso	Común: dolor de cabeza, confusión, astenia, fatiga, mareo, sedación, ansiedad, sueños anormales, nerviosismo, insomnio, alteraciones del pensamiento, somnolencia, mioclono. Poco comunes: vértigo, alucinaciones, desorientación, alteraciones del ánimo, inquietud, depresión, tremor, síndrome de abstinencia, amnesia, disminución de la sensibilidad, hipotonía, malestar general, parestesia, trastornos del habla, euforia, disforia, convulsiones, visión anormal.
Sistema cardiaco	Poco común: palpitaciones, taquicardia supraventricular
Sistema vascular	Común: hipotensión ortostatica. Poco común: hipotensión, sincope, vasodilatación.
Respiratorio, torácico y mediastino	Común: broncoespasmo, disnea, disminución del reflejo de la tos. Poco comunes: depresión respiratoria
Gastrointestinal	Común: constipación, náuseas, vomito, boca seca, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, diarrea. Poco común: colestasis, disfagia, eructación, flatulencia, desordenes gastrointestinales, oclusión intestinal, gusto alterado, gastritis, hipo, desordenes dentales.

Piel y tejidos subcutáneos	Común: eritema, prurito Poco común: piel seca, dermatitis exfoliativa, urticaria
Renal y urinario	Poco común: retención urinaria, espasmo uretral
Sistema reproductivo, glándula mamaria	Poco común: impotencia, amenorrea, reducción de la libido
Desordenes generales	Común: sudoración, escalofríos. Poco común: enrojecimiento facial, miosis, rigidez muscular, reacciones alérgicas, fiebre.
Sistema inmune	Poco común: reacciones anafilácticas y anafilactoides.
Desordenes psiquiátricos	Poco común: síndrome de abstinencia.
Sistema hepatobiliar	Poco común: colestasis, enzimas hepáticas incrementadas.

Interacciones:

- Una depresión aditiva del SNC puede presentarse, cuando se reciben otros opioides, anestésicos, fenotiazinas, otros tranquilizantes , sedantes-hipnóticos u otros depresores dele SNC, incluyendo el alcohol. Cuando esta terapia combinada es contemplada, la dosis de uno o de ambos agentes debe reducirse.
- En caso de administración concomitante con ciclosporina, puede ser necesario el incremento de la dosis.
- Inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina, pueden intensificar el efecto del antidepresivo los efectos de la Oxicodona, por esta razón están contraindicados.
- Inhibidores de la MAO han sido reportados de interactuar con los efectos de analgésicos narcóticos, causando confusión y depresión significante de la respiración o coma.
- La terapia concomitante con anticolinérgicos puede conducir a Íleos paralitico.
- Oxicodona es metabolizada vía citocromo P450, isoenzimas CPY3A y CYP2D6. El metabolismo de la Oxicodona puede ser influenciado por inhibidores o inductores de las isoenzimas CPY3A y CYP2D6, tales como el ketoconazol, eritromicina o rifampicina

Dosificación y Grupo Etario:

- Depalgos® está indicado en pacientes mayores de 18 años.
- La posología es dependiente de la severidad del dolor y el historial de tratamientos previos con analgésicos.
- En cualquier caso, la dosis diaria total no puede exceder 4000 mg/día de Acetaminofén o 80 mg/día de Oxicodona.
- Tratamiento de dolor muscular osteoartritico moderado a severo

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 del Medicamento nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar el régimen posológico para que no se supere los 500 mg por toma, ni los 3 g/diarios de acetaminofén según concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.

3.1.2.2. COMFORA®100mg CÁPSULAS

Expediente : 20114770
Radicado : 2016127987
Fecha : 13/09/2016
Interesado : Sumivitales Ltda.
Fabricante : Steril-Gene Life Science Private Limited

Composición:

Cada cápsula contiene 100 mg de pentosano polisulfato de sodio

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:
Está indicado para el alivio del dolor de la vejiga o la incomodidad asociada con la cistitis intersticial

Contraindicaciones:
Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, compuestos estructuralmente relacionados o excipientes.

Precauciones y Advertencias:
El Pentosano polisulfato de sodio es un anticoagulante débil (1/15 de la actividad de la heparina). A una dosis diaria de 300 mg (n=128), la hemorragia rectal se informó como un evento adverso en 6,3% de los pacientes. Se han reportado complicaciones hemorrágicas de equimosis, epistaxis y hemorragia de las encías. Los pacientes sometidos a procedimientos invasivos o que tienen signos/síntomas de coagulopatía subyacente u otro aumento del riesgo de hemorragia (debido a otras terapias como los anticoagulantes de cumarina, heparina, t-PA, estreptoquinasa, aspirina a dosis alta o medicamentos antiinflamatorios no esteroides) deben ser evaluados para la hemorragia.

Los pacientes con enfermedades tales como aneurismas, trombocitopenia, hemofilia, ulceraciones gastrointestinales, pólipos o divertículos deben evaluarse cuidadosamente antes de comenzar Pentosano polisulfato de sodio.

Un producto similar que se administra por vía subcutánea, por vía sublingual, por vía intramuscular (y no metabolizado inicialmente por el hígado) está asociado con trombocitopenia inmunoalérgica retardada, con síntomas de trombosis y hemorragia. Se debe tener precaución cuando se utiliza Pentosano polisulfato de sodio en pacientes que tienen antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

La alopecia se asocia con el polisulfato de Pentosano y con productos de heparina. En ensayos clínicos con Pentosano polisulfato de sodio la alopecia comenzó dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. El noventa y siete por ciento (97%) de los casos de alopecia reportados fueron de alopecia areata, limitada a una sola área en el cuero cabelludo.

Insuficiencia hepática: El Pentosano polisulfato de sodio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que existe evidencia de la contribución hepática a la eliminación del Pentosano polisulfato, la insuficiencia hepática puede tener un impacto en la farmacocinética del Pentosano polisulfato. Se debe tener precaución cuando se utiliza Pentosano polisulfato en esta población de pacientes.

Una ligera elevación (<2,5 x normal) de las transaminasas, fosfatasa alcalina, γ-glutamil transpeptidasa, y deshidrogenasa láctica se produjo en el 1,2% de los pacientes. Los aumentos generalmente aparecieron 3 a 12 meses después del inicio de la terapia con Pentosano polisulfato y no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Estas alteraciones suelen ser transitorias, pueden permanecer esencialmente sin cambios, o rara vez pueden progresar con el uso continuado. Se observaron aumentos en PTT y PT (<1% para ambos) o trombocitopenia (0,2%).

Información para pacientes: Los pacientes deben tomar el medicamento según lo prescrito, en la dosis prescrita y no más frecuencia de lo recetado. Los pacientes deben recordar que el Pentosano polisulfato tiene un efecto anticoagulante débil. Este efecto puede aumentar el tiempo de sangrado.

Hallazgos de laboratorio: el Pentosano polisulfato de sodio no afectó el tiempo de protrombina (PT) o el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) en 24 sujetos varones sanos tratados hasta con 1200 mg por día durante 8 días. El Pentosano polisulfato sódico también inhibe la generación de factor Xa en el plasma e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina en plasma rico en plaquetas humanas ex vivo.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo de Pentosano polisulfato de sodio en ratas F344/N y

ratones B6C3F1. En estos estudios, se administra Pentosano polisulfato de sodio por vía oral una vez al día por sonda nasogástrica, 5 días por semana, durante un máximo de 2 años. Las dosis administradas a los ratones eran 56, 168 o 504 mg/kg. Las dosis administradas a ratas fueron de 14, 42 o 126 mg/kg para los machos, y 28, 84, o 252 mg/kg para las hembras. Las dosis ensayadas fueron hasta 60 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) en ratas y en ratones hasta 117 veces la dosis humana máxima recomendada, en una base de mg/kg. Los resultados de estos estudios en roedores no mostraron evidencia clara de la tumorigénesis relacionada con el fármaco o riesgo cancerígeno.

El Pentosano polisulfato de sodio no fue clastogénico o mutagénico cuando se prueba en el ensayo de micronúcleos de ratón o la prueba de Ames (S. typhimurium).

El efecto del Pentosano polisulfato de sodio sobre la espermatogénesis no se ha investigado.

Embarazo Categoría B: Estudios de reproducción realizados en ratones y ratas con dosis diarias intravenosas de 15 mg/kg y en conejos con dosis de 7,5 mg/kg. Estas dosis son 0,42 y 0,14 veces las dosis diarias orales en humanos de PPS, cuando se normalizaron a la superficie corporal. Estos estudios no revelaron evidencia de daño a la fertilidad o al feto con PPS. El baño directo in vitro de embriones de ratón en cultivo con Pentosano polisulfato de sodio (PPS) a una concentración de 1 mg/mL puede causar anormalidades reversibles de los miembros. Estudios adecuados y bien controlados no se han realizado en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Madres lactantes: No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra Pentosano polisulfato de sodio a una mujer lactante.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años.

Reacciones Adversas:
El Pentosano polisulfato de sodio fue evaluado en ensayos clínicos en un total de 2627 pacientes (2343 mujeres, 262 hombres y 22 desconocidos) con una edad media de 47 años [rango de 18 a 88 con 581 (22%) de más de 60 años de edad]. De los 2627 pacientes, 128 pacientes estaban en una prueba de 3 meses y los restantes 2.499 pacientes estaban en ensayo no cegado a largo plazo.

Ocurrieron muertes en 6/2627 (0,2%) pacientes que recibieron el fármaco durante un período de 3 a 75 meses. Las muertes parecen estar relacionados con otras enfermedades o procedimientos concurrentes.

Los eventos adversos graves se produjeron en 33/2627 (1,3%) pacientes. Dos pacientes tenían dolor severo abdominal o diarrea y deshidratación que requirió hospitalización. Debido a que no había un grupo control de pacientes con cistitis intersticial que fueran evaluados al mismo tiempo, es difícil determinar qué eventos están asociados con el Pentosano polisulfato de sodio y qué eventos están asociados con enfermedades concurrentes, fármacos u otros factores.

De los 2499 pacientes originales, 1192 (48%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio durante 3 meses; 892 (36%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio durante 6 meses y 598 (24%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio por un año, 355 (14%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio durante 2 años y 145 (6%) durante 4 años.

Frecuencia de eventos adversos 1% a 4%:
Alopecia (4%), diarrea (4%), nausea (4%), dolor de cabeza (3%), rash (3%), dispepsia (2%), dolor abdominal (2%), funciones hepáticas anormales(1%) y mareo (1%).

Frecuencia de eventos adversos < 1%:
Digestivos: Vómito, úlcera bucal, colitis, esofagitis, gastritis, flatulencia, constipación, anorexia, hemorragia de encías.

Hematológicos:Anemia, equimosis, incrementos de tiempo de protrombina, incrementos del tiempo parcial de protrombina, leucopenia, trombocitopenia.

Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones alérgicas, fotosensibilidad.

Piel:Prurito, urticaria.

Sentidos especiales:Conjuntivitis, tinito, neuritis óptica, ambliopía, hemorragia de retina.

Experiencia post-mercadeo:
Hemorragia rectal:Se evaluó el Pentosano polisulfato de sodio en un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, estudio Fase 4 realizado en 380 pacientes con cistitis intersticial dosis durante 32 semanas. A una dosis diaria de 300 mg (n=128), la hemorragia rectal se informó como un evento adverso en 6,3% de los pacientes. La gravedad del acontecimiento fue descrita como "leve" en la mayoría de los pacientes. Los pacientes en estudio a los que se administró 900 mg al día de PPS, una dosis mayor que la dosis aprobada, experimentaron una mayor incidencia de hemorragia rectal, 15%.

Anormalidades de función hepática: Un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, cuya fase 2 se realizó en 100 hombres (51 con PPS y 49 con placebo) con dosis durante 16 semanas. A una dosis diaria de 900 mg, una dosis mayor que la dosis aprobada, se informó de pruebas de función hepática elevadas como un evento adverso en el 11,8% (n=6) de los pacientes tratados con PPS y 2% (n=1) de los pacientes tratados con placebo

Interacciones:
Este medicamento no se debe utilizar con los siguientes medicamentos porque pueden producirse interacciones muy graves: Mifepristona.

Antes de usar este medicamento, informe a su médico o farmacéutico de todos los medicamentos y productos que esté utilizando, especialmente: "anticoagulantes" (por ejemplo, warfarina, heparina, tenecteplasa, abciximab, clopidogrel, ticlopidina).

Mucho medicamentos de venta sin receta médica pueden contener analgésicos/antipiréticos (AINE como aspirina, ibuprofeno, Naproxeno, ketorolaco) que pueden aumentar su riesgo de efectos secundarios si se toma junto con este medicamento.

Las dosis bajas de aspirina se debe continuar si está prescrita por su médico por razones médicas específicas, como prevenir ataques cardíacos o cerebrales (generalmente en dosis de 81-325 miligramos al día).

En un estudio en el que los sujetos sanos recibieron cápsulas de Pentosano polisulfato sódico de 100 mg o placebo cada 8 horas durante 7 días, y se titularon con warfarina a un INR (International Normalized Ratio) de 1,4 a 1,8, los parámetros farmacocinéticos de *R*-warfarina y *S*-warfarina fueron similares en la ausencia y presencia de Pentosano polisulfato de sodio. INR de warfarina + Placebo y warfarina + Pentosano polisulfato de sodio fueron comparables.

Dosificación y grupo etario:
La dosis recomendada de Pentosano polisulfato de sodio es 300mg/día, que se toma como una cápsula de 100mg por vía oral tres veces al día. Las cápsulas deben tomarse con agua al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Los pacientes que reciben Pentosano polisulfato de sodio deben ser reevaluados después de 3 meses. Si la mejoría no se ha producido y si no están presentes efectos adversos limitantes, el tratamiento con Pentosano polisulfato de sodio se puede continuar durante otros 3 meses.

No se conoce el valor clínico y los riesgos del tratamiento continuado en pacientes cuyo dolor no ha mejorado a los 6 meses.

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

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

Composición:

Cada cápsula contiene 100 mg de pentosano polisulfato de sodio

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

Está indicado para el alivio del dolor de la vejiga o la incomodidad asociada con la cistitis intersticial

Contraindicaciones:
Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, compuestos estructuralmente relacionados o excipientes.

Precauciones y Advertencias:
El Pentosano polisulfato de sodio es un anticoagulante débil (1/15 de la actividad de la heparina). A una dosis diaria de 300 mg (n=128), la hemorragia rectal se informó como un evento adverso en 6,3% de los pacientes. Se han reportado complicaciones hemorrágicas de equimosis, epistaxis y hemorragia de las encías. Los pacientes sometidos a procedimientos invasivos o que tienen signos/síntomas de coagulopatía subyacente u otro aumento del riesgo de hemorragia (debido a otras terapias como los anticoagulantes de cumarina, heparina, t-PA, estreptoquinasa, aspirina a dosis alta o medicamentos antiinflamatorios no esteroides) deben ser evaluados para la hemorragia. Los pacientes con enfermedades tales como aneurismas, trombocitopenia, hemofilia, ulceraciones

gastrointestinales, pólipos o divertículos deben evaluarse cuidadosamente antes de comenzar Pentosano polisulfato de sodio.

Un producto similar que se administra por vía subcutánea, por vía sublingual, por vía intramuscular (y no metabolizado inicialmente por el hígado) está asociado con trombocitopenia inmunoalérgica retardada, con síntomas de trombosis y hemorragia. Se debe tener precaución cuando se utiliza Pentosano polisulfato de sodio en pacientes que tienen antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

La alopecia se asocia con el polisulfato de Pentosano y con productos de heparina. En ensayos clínicos con Pentosano polisulfato de sodio la alopecia comenzó dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. El noventa y siete por ciento (97%) de los casos de alopecia reportados fueron de alopecia areata, limitada a una sola área en el cuero cabelludo.

Insuficiencia hepática: El Pentosano polisulfato de sodio no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que existe evidencia de la contribución hepática a la eliminación del Pentosano polisulfato, la insuficiencia hepática puede tener un impacto en la farmacocinética del Pentosano polisulfato. Se debe tener precaución cuando se utiliza Pentosano polisulfato en esta población de pacientes.

Una ligera elevación (<2,5 x normal) de las transaminasas, fosfatasa alcalina, γ-glutamil transpeptidasa, y deshidrogenasa láctica se produjo en el 1,2% de los pacientes. Los aumentos generalmente aparecieron 3 a 12 meses después del inicio de la terapia con Pentosano polisulfato y no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Estas alteraciones suelen ser transitorias, pueden permanecer esencialmente sin cambios, o rara vez pueden progresar con el uso continuado. Se observaron aumentos en PTT y PT (<1% para ambos) o trombocitopenia (0,2%).

Información para pacientes: Los pacientes deben tomar el medicamento según lo prescrito, en la dosis prescrita y no más frecuencia de lo recetado. Los pacientes deben recordar que el Pentosano polisulfato tiene un efecto anticoagulante débil. Este efecto puede aumentar el tiempo de sangrado.

Hallazgos de laboratorio: el Pentosano polisulfato de sodio no afectó el tiempo de protrombina (PT) o el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) en 24 sujetos varones sanos tratados hasta con 1200 mg por día durante 8 días. El Pentosano polisulfato sódico también inhibe la generación de factor Xa en el plasma e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina en plasma rico en plaquetas humanas ex vivo.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo de Pentosano polisulfato de sodio en ratas F344/N y ratones B6C3F1. En estos estudios, se administra Pentosano polisulfato de sodio por vía oral una vez al día por sonda nasogástrica, 5 días por semana, durante un máximo de 2 años. Las dosis administradas a los ratones eran 56, 168 o 504 mg/kg. Las dosis administradas a ratas fueron de 14, 42 o 126 mg/kg para los machos, y 28, 84, o 252 mg/kg para las hembras. Las dosis ensayadas fueron hasta 60 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) en ratas y en ratones hasta 117 veces la dosis humana máxima recomendada, en una base de mg/kg. Los resultados de estos estudios en roedores no mostraron evidencia clara de la tumorigénesis relacionada con el fármaco o riesgo cancerígeno.

El Pentosano polisulfato de sodio no fue clastogénico o mutagénico cuando se prueba en el ensayo de micronúcleos de ratón o la prueba de Ames (*S. typhimurium*).

El efecto del Pentosano polisulfato de sodio sobre la espermatogénesis no se ha investigado.

Embarazo Categoría B: Estudios de reproducción realizados en ratones y ratas con dosis diarias intravenosas de 15 mg/kg y en conejos con dosis de 7,5 mg/kg. Estas dosis son 0,42 y 0,14 veces las dosis diarias orales en humanos de PPS, cuando se normalizaron a la superficie corporal. Estos estudios no revelaron evidencia de daño a la fertilidad o al feto con PPS. El baño directo in vitro de embriones de ratón en cultivo con Pentosano polisulfato de sodio (PPS) a una concentración de 1 mg/mL puede causar anormalidades reversibles de los miembros. Estudios adecuados y bien controlados no se han realizado en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Madres lactantes: No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra Pentosano polisulfato de sodio a una mujer lactante.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años.

Reacciones Adversas:
El Pentosano polisulfato de sodio fue evaluado en ensayos clínicos en un total de 2627 pacientes (2343 mujeres, 262 hombres y 22 desconocidos) con una edad

media de 47 años [rango de 18 a 88 con 581 (22%) de más de 60 años de edad]. De los 2627 pacientes, 128 pacientes estaban en una prueba de 3 meses y los restantes 2.499 pacientes estaban en ensayo no cegado a largo plazo.

Ocurrieron muertes en 6/2627 (0,2%) pacientes que recibieron el fármaco durante un período de 3 a 75 meses. Las muertes parecen estar relacionados con otras enfermedades o procedimientos concurrentes.

Los eventos adversos graves se produjeron en 33/2627 (1,3%) pacientes. Dos pacientes tenían dolor severo abdominal o diarrea y deshidratación que requirió hospitalización. Debido a que no había un grupo control de pacientes con cistitis intersticial que fueran evaluados al mismo tiempo, es difícil determinar qué eventos están asociados con el Pentosano polisulfato de sodio y qué eventos están asociados con enfermedades concurrentes, fármacos u otros factores.

De los 2499 pacientes originales, 1192 (48%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio durante 3 meses; 892 (36%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio durante 6 meses y 598 (24%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio por un año, 355 (14%) recibieron Pentosano polisulfato de sodio durante 2 años y 145 (6%) durante 4 años.

Frecuencia de eventos adversos 1% a 4%:
Alopecia (4%), diarrea (4%), nausea (4%), dolor de cabeza (3%), rash (3%), dispepsia (2%), dolor abdominal (2%), funciones hepáticas anormales(1%) y mareo (1%).

Frecuencia de eventos adversos < 1%:
Digestivos: Vómito, úlcera bucal, colitis, esofagitis, gastritis, flatulencia, constipación, anorexia, hemorragia de encías.

Hematológicos: Anemia, equimosis, incrementos de tiempo de protrombina, incrementos del tiempo parcial de protrombina, leucopenia, trombocitopenia.

Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones alérgicas, fotosensibilidad.

Piel: Prurito, urticaria.

Sentidos especiales: Conjuntivitis, tinito, neuritis óptica, ambliopía, hemorragia de retina.

Experiencia post-mercadeo:
Hemorragia rectal:Se evaluó el Pentosano polisulfato de sodio en un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, estudio Fase 4 realizado en 380 pacientes con cistitis intersticial dosis durante 32 semanas. A una dosis diaria de 300 mg

(n=128), la hemorragia rectal se informó como un evento adverso en 6,3% de los pacientes. La gravedad del acontecimiento fue descrita como "leve" en la mayoría de los pacientes. Los pacientes en estudio a los que se administró 900 mg al día de PPS, una dosis mayor que la dosis aprobada, experimentaron una mayor incidencia de hemorragia rectal, 15%.

Anormalidades de función hepática: Un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, cuya fase 2 se realizó en 100 hombres (51 con PPS y 49 con placebo) con dosis durante 16 semanas. A una dosis diaria de 900 mg, una dosis mayor que la dosis aprobada, se informó de pruebas de función hepática elevadas como un evento adverso en el 11,8% (n=6) de los pacientes tratados con PPS y 2% (n=1) de los pacientes tratados con placebo

Interacciones:
Este medicamento no se debe utilizar con los siguientes medicamentos porque pueden producirse interacciones muy graves: Mifepristona.

Antes de usar este medicamento, informe a su médico o farmacéutico de todos los medicamentos y productos que esté utilizando, especialmente: "anticoagulantes" (por ejemplo, warfarina, heparina, tenecteplasa, abciximab, clopidogrel, ticlopidina).

Mucho medicamentos de venta sin receta médica pueden contener analgésicos/antipiréticos (AINE como aspirina, ibuprofeno, Naproxeno, ketorolaco) que pueden aumentar su riesgo de efectos secundarios si se toma junto con este medicamento.

Las dosis bajas de aspirina se debe continuar si está prescrita por su médico por razones médicas específicas, como prevenir ataques cardíacos o cerebrales (generalmente en dosis de 81-325 miligramos al día).

En un estudio en el que los sujetos sanos recibieron cápsulas de Pentosano polisulfato sódico de 100 mg o placebo cada 8 horas durante 7 días, y se titularon con warfarina a un INR (International Normalized Ratio) de 1,4 a 1,8, los parámetros farmacocinéticos de R-warfarina y S-warfarina fueron similares en la ausencia y presencia de Pentosano polisulfato de sodio. INR de warfarina + Placebo y warfarina + Pentosano polisulfato de sodio fueron comparables.

Dosificación y grupo etario:
La dosis recomendada de Pentosano polisulfato de sodio es 300mg/día, que se toma como una cápsula de 100mg por vía oral tres veces al día. Las cápsulas deben tomarse con agua al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Los pacientes que reciben Pentosano polisulfato de sodio deben ser reevaluados después de 3 meses. Si la mejoría no se ha producido y si no están presentes efectos adversos limitantes, el tratamiento con Pentosano polisulfato de sodio se puede continuar durante otros 3 meses.

No se conoce el valor clínico y los riesgos del tratamiento continuado en pacientes cuyo dolor no ha mejorado a los 6 meses.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.3.0.0.N40

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.

3.1.2.3. VARGATEF® 100 mg CÁPSULAS
VARGATEF® 150 mg CÁPSULAS

Expediente : 20114966
Radicado : 2016130161
Fecha : 15/09/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.
Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Composición:

- Cada cápsula contiene 100mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.
- Cada cápsula contiene 150mg de nintedanib (=base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato

Forma Farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:
Vargatef® está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (non-small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea.

Contraindicaciones:

- Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.

- Vargatef® está contraindicado durante el embarazo.

- Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Precauciones y Advertencias:
Trastornos gastrointestinales:

Diarrea:
La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel. En el estudio clínico LUME-Lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

Náuseas y vómitos:
Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (incluyendo terapia antiemética), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia:
Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con

docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

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

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos.

La administración de nintedanib estuvo asociada con una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) o de los valores de bilirrubina, con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Estas elevaciones fueron reversibles en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina antes de iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporaria o definitivamente el tratamiento con Vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos (AST/ALT > 3 veces el ULN en combinación con bilirrubina ≥ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Poblaciones especiales:
La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, tuvo una correlación inversa con el peso corporal y fue en general más alta en los pacientes de raza asiática. Esto puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten varios de dichos factores de riesgo.

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal ≥ 50 kg; sin

embargo, el número de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducido. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg.

Hemorragia:
La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento de sangrado más frecuente. La mayoría de los eventos de sangrado mortales estuvieron asociados con tumores. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se reportó ningún caso de sangrado intracerebral.

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Metástasis cerebrales:
Metástasis cerebrales estables:
No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas previamente que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

Metástasis cerebrales activas:
Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Anticoagulación terapéutica:
No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de RIN o bien episodios de sangrado clínico.

Eventos tromboembólicos arteriales:
La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase 3 (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa:
Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales:
La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1

Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

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

Lecitina de soja:

Las cápsulas blandas de Vargatef® contienen lecitina de soja.

Reacciones Adversas:
Efectos Secundarios
Resumen del perfil de seguridad
Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea. Las reacciones adversas específicas de nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 1 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC).

Tabla 1. Resumen de reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales:
Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal
Perforación[2)]
Pancreatitis[3)]

Trastornos hepatobiliares:
Elevación de las enzimas hepáticas
Alanina aminotransferasa (ALT)
Aspartato aminotransferasa (AST)
Fosfatasa alcalina (ALKP)
Gamma glutamiltransferasa (GGT)
Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares:
Hipertensión
Tromboembolia venosa
Sangrado[2)]

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Neutropenia[1)]
Trombocitopenia

Infecciones e infestaciones:
Septicemia[1)]
Neutropenia febril[1)]
Abscesos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Disminución del apetito
Deshidratación
Desequilibrio electrolítico

Trastornos del sistema nervioso:
Neuropatía periférica[1)]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Mucositis[1)], incl. Estomatitis
Erupción cutánea

1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.
2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.
3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI

Interacciones:

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

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

Si se coadministran junto con Vargatef®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales

casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef®.

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

Alimentos:
Se recomienda que Vargatef® se administre con alimentos.

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

Coadministración con otros fármacos:
La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante

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

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg en dos tomas diarias administradas con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1).

Las cápsulas de Vargatef® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.

Tras la interrupción del docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable

Ajustes de la dosis:
Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (ver Tabla 2 y 3), el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o al valor basal). El tratamiento con Vargatef® puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la Tabla 2 y en la Tabla 3.

En el caso de que la(s) reacción(es) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con Vargatef®.

En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / Alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (upper limit normal, ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (ver Tabla 3), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (ver Tabla 3)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis

Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	
O BIEN Diarrea > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o valor basal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** > grado 2 y/o Náuseas > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica > grado 3	

* CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

** Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales

Tabla 3Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® (nintedanib) en caso de elevaciones de AST y/o ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 2,5 veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a ≥ 1,5 veces el ULN O bien Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel ≤ 2,5 veces el ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y (en el caso de que se considere necesaria una 2da. reducción de la dosis) de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa;
ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior (upper limit of normal)

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:
La seguridad y la eficacia de Vargatef® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente.

Raza:
Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal:
Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Vargatef®.

Insuficiencia renal:
Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina: CrCl< 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:
Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %. La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Vargatef® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C)

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Fertilidad
Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (máximum recommended human dose, MRHD), de 200 mg dos veces al día.

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

Embarazo:
No existe información sobre el uso de Vargatef® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Vargatef®.
Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Vargatef®.

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

Amamantamiento / lactancia:
No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.
Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (≤ 0,5 % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.
No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Vargatef®.
Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria:
No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.
Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Vargatef®.

Sobredosis:
No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de Vargatef®. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de fase I fue 450 mg una vez al día.

Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.

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
- Información Para Prescribir No. 0286-07 de 14 de Julio 2016
- Inserto No. 20160714
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los resultados de sobrevida libre de progresión presentados a uno y dos años son marginales en tanto que hubo un mayor número de efectos adversos que llevaron a muerte en el grupo del medicamento en estudio y dado que el estudio está proyectado a cinco años es necesario conocer resultados consolidados en etapas más avanzadas. Los resultados de sobrevida global no son suficientemente maduros y no hay claridad en los resultados de calidad de vida. Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe presentar información que permita aclarar las inquietudes planteadas en torno a sobrevida global y calidad de vida.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

a) EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.3.1. AVONEX® INTERFERÓN BETA-1A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977936
Radicado : 2016118652
Fecha : 26/08/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0,5mL contiene 30 mcg de interferón beta 1A

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
El interferón beta-1A está indicado en el tratamiento de formas recidivantes de esclerosis múltiple para reducir la acumulación de la incapacidad física y disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas.

El interferón beta-1A está indicado también para el tratamiento de pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y que tienen hallazgos de IRM consistentes con esclerosis múltiple con el objeto de prolongar el tiempo para desarrollar una segunda exacerbación. La seguridad y la eficacia en los pacientes con esclerosis múltiple progresiva no se han evaluado.

Contraindicaciones:
Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Interferón beta natural o recombinante, o a cualquiera de los demás componentes de la formulación.
Menores de 12 años, Embarazo, lactancia. Pacientes con depresión severa activa y/o ideación suicida.

Precauciones y Advertencias:
Se debe administrar Avonex® con precaución a pacientes con:

* Antecedentes depresivos anteriores o activos
* Epilepsia
* Insuficiencia renal o hepática grave y en aquellos con Mielosupresión grave
* Síndrome nefrótico
* Microangiopatía trombótica
* Antecedentes hepáticos
* Enfermedades cardiacas

Monitorice estrechamente a los pacientes con mielosupresión con recuento hematológico completo, diferencial y plaquetas. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a Avonex® (anticuerpos neutralizantes), los cuales se asocian con una disminución de los efectos biológicos de Avonex®.

Trastornos depresivos previos o actuales, en particular si tuvo ideación suicida. La depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con EM y en asociación al interferón. Aconseje que se informe de inmediato a su médico cualquier

síntoma de depresión y/o idea suicida. Controle estrechamente a los pacientes que muestren depresión durante el tratamiento con Avonex® y trate adecuadamente. Considere suspender Avonex®

Epilepsia y en pacientes en tratamiento con antiepilépticos, particularmente si no está adecuadamente controlado.

Insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, mielosupresión severa.

Síndrome Nefrótico:
Se han reportado casos de síndrome nefrótico con diferentes grados de nefropatía, incluyendo glomerulonefritis focal y segmental, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membrano-proliferativa y glomerulonefritis membranosa durante el tratamiento con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con el interferón beta.

Se recomienda el monitoreo periódico de los signos y síntomas tempranos, por ejemplo, edema, proteinuria y alteración de la función renal, especialmente en los pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. Se requiere el tratamiento inmediato del síndrome nefrótico y se debe considerar la descontinuación del tratamiento con Avonex®

Microangiopatía Trombótica:
Con el uso de interferones beta, se han reportado casos de microangiopatía trombótica manifestadas como púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico, incluyendo casos fatales.

Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y puede ocurrir varias semanas o años después de iniciado el tratamiento con el interferón beta.

Las manifestaciones clínicas tempranas incluyen trombocitopenia, hipertensión de inicio nuevo y alteración de la función renal. Si se observan manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, se recomienda la realización de pruebas de la cantidad de plaquetas, concentración de deshidrogenasa láctica sérica, esquistocitos (fragmentación eritrocitaria) en un frotis de sangre y de la función renal. Si se diagnostica microangiopatía trombótica, se requerirá de un tratamiento inmediato (que puede considerar la exanguíneo transfusión).Se recomienda la descontinuación inmediata de Avonex®

Durante la postcomercialización, se registraron casos de lesión hepática con elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática, en pacientes en tratamiento con interferón beta. En algunos casos, junto a otros medicamentos asociados a daño hepático. El potencial sumatorio hepatotóxico (e.g. con alcohol) no ha sido determinado.

Monitorice signos de daño hepático, en especial si se utiliza junto a otros medicamentos asociados a daño hepático. Se debe controlar estrechamente aquellos pacientes con enfermedades cardiacas tales como: Angina, insuficiencia cardiaca congestiva o por el empeoramiento de su situación clínica durante el tratamiento con Avonex®. Los síntomas seudogripales que se presentan con el tratamiento con Avonex® pueden resultar estresantes para aquellos pacientes con una enfermedad cardiaca subyacente. El uso de interferones se ha asociado a alteraciones en los resultados de laboratorio.

Se recomienda realizar pruebas analíticas de control, en especial recuento leucocitario completo y diferencial, recuento de plaquetas y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática.

Monitorice estrechamente a los pacientes con mielosupresión con recuento hematológico completo, diferencial y plaquetas. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a Avonex® (anticuerpos neutralizantes), los cuales se asocian con una disminución de los efectos biológicos de Avonex®in vitro e in vivoy potencialmente, pueden disminuir la eficacia clínica. Se estima que la formación de anticuerpos neutralizantes alcanza una meseta después de 12 meses de tratamiento. Se estima que 5 al 8% de los pacientes tratados hasta 2 años con Avonex® desarrollarán anticuerpos neutralizantes.

El uso de pruebas diferentes para detectar anticuerpos séricos a interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre diferentes productos.

No se han realizado estudios de los efectos de Avonex® sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones Adversas:

La incidencia más alta de reacciones adversas asociada al tratamiento con Avonex® se relaciona a los síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales más comunes son mialgia, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náusea. La titulación ascendente de la dosis de Avonex® al inicio del tratamiento ha demostrado una reducción significativa de la gravedad e incidencia de síntomas seudogripales. La frecuencia de los síntomas seudogripales tiende a ser más marcada el inicio del tratamiento y disminuye en frecuencia con el tratamiento continuado.

Los síntomas neurológicos transitorios que simulan exacerbaciones de la EM, pueden ocurrir posterior a las inyecciones. Episodios transitorios de hipertonía y/o debilidad muscular que impiden los movimientos voluntarios pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estos episodios tienen una duración limitada, guardan relación temporal con las inyecciones y pueden reaparecer con las inyecciones posteriores. En algunos casos, estos síntomas se asocian a síntomas seudogripales.

La frecuencia de las reacciones adversas se expresa en pacientes/año, de acuerdo con las siguientes categorías:

* Muy frecuente (≥1/10 pacientes-año)
* Frecuente (≥1/100 a <1/10 pacientes-año)
* Poco frecuente (≥1/1, 000 a <1/100 pacientes-año)
* Raras (≥1/10, 000 a <1/1,000 pacientes-año)
* Muy raras (<1/10,000 paciente-año)
* Frecuencia no conocida (No puede estimarse con los datos disponibles).

La unidad paciente-tiempo es la sumatoria de las unidades individuales de tiempo que el paciente del estudio fue expuesto a Avonex® previo a experimentar la reacción adversa. Por ejemplo, 100 personas-año pueden ser interpretadas como una reacción observada en 100 pacientes que estuvieron en tratamiento durante un año o en 200 pacientes que estuvieron en tratamiento durante medio año.

En la siguiente tabla se enlistan las reacciones adversas identificadas en estudios (Estudios clínicos y observacionales con un período de seguimiento de dos a seis años) y otras reacciones adversas identificadas a través de la notificación espontánea tras la comercialización, con una frecuencia desconocida.

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas reportadas en estudios y/o postcomercialización según su frecuencia:

Exploraciones complementarias Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Disminución del recuento linfocitario, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del hematocrito, incremento del potasio sérico y del nitrógeno ureico sanguíneo. Disminución del recuento plaquetario. Aumento o disminución de peso, pruebas de función hepática anormales.
Trastornos cardíacos Frecuencia no conocidas	Cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones, arritmia y taquicardia
Trastornos sanguíneos y linfáticos Frecuencia no conocida	Pancitopenia, trombocitopenia

Raros	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico*
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes Frecuencia no conocida	Cefalea[2] Espasticidad muscular, hipoestesia Síntomas neurológicos, síncope[3], hipertonía, mareo, parestesias, convulsiones, migraña
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Frecuentes Raras	Rinorrea Disnea
Trastornos gastrointestinales Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas[2]
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Exantema, incremento de la sudoración, contusión Alopecia Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria, empeoramiento de la psoriasis
Trastornos músculo esqueléticos y tejido conjuntivo Frecuentes Frecuencia no conocida	Calambres musculares, dolor cervical, mialgia[2], artralgia, dolor en extremidades, dolor torácico, rigidez muscular, rigidez osteoarticular. Lupus eritematoso sistémico, debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios Raros	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis
Trastornos endocrinos Frecuencia no conocida	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos metabólicos y nutricionales Frecuentes	Anorexia
Infecciones Frecuencia no conocida	Absceso en el sitio de inyección[1]
Trastornos vasculares Frecuentes Frecuencia no conocida	Bochornos/Rubor Facial Vasodilatación
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración Muy frecuentes	Síntomas seudogripales[2], pirexia[2], escalofríos[2], sudoración[2] En el sitio de inyección: dolor, eritema, equimosis. Astenia[2], dolor, fatiga[2], malestar, sudoración nocturna

Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Ardor en el sitio de inyección En el sitio de inyección: edema, celulitis[1], necrosis, hemorragia Dolor torácico
Trastornos del sistema inmune Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema pruriginoso)
Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática, hepatitis, hepatitis autoinmune
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias Poco frecuentes	Metrorragia, menorragia
Trastornos psiquiátricos Frecuentes Frecuencia no conocida	Depresión, insomnio Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional

* Reacción de clase de interferones beta

[1] Se han reportado reacciones en el sitio de administración, incluyendo dolor, edema y casos muy raros de absceso o celulitis que pueden haber requerido intervención quirúrgica.

[2] La frecuencia de presentación es mayor al inicio del tratamiento.

[3] Un episodio de síncope puede ocurrir después de la administración de Avonex®. Usualmente es un único episodio que aparece al inicio del tratamiento y que no se repite con las administraciones posteriores.

Población Pediátrica:
Los datos limitados publicados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años recibiendo tratamiento con Avonex® 30 microgramos IM, una vez por semana, es similar al observado en adultos.

Interacciones:

* No se han realizado estudios convencionales de interacción en humanos.
* La interacción de Avonex® con corticosteroides o con la hormona adrenocorticotropina (ACTH) no ha sido estudiada sistemáticamente.
* Los estudios clínicos indican que a los pacientes con EM se les puede administrar Avonex® y corticosteroides o ACTH durante las recaídas o recidivas.
* Se ha demostrado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y animales. Se evaluó el efecto de la administración de altas dosis de Avonex® sobre el metabolismo P450-dependiente en monos y no se observaron cambios en la capacidad del

metabolismo hepático. Se debe tener precaución cuando se administre Avonex® en combinación con otros medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho y que son ampliamente dependientes del sistema del citocromo P450 para su depuración, e.g. antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario:
El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Adultos:
La dosis recomendada para el tratamiento de la EM recidivante es de 30 μg (0,5mL - jeringa prellenada/pluma con jeringa prellenada), administrada vía intramuscular (IM), inyectada 1 vez a la semana. No se ha observado ningún beneficio adicional mediante la administración de una dosis más alta (60 μg) una vez a la semana.

Ajuste de la dosis (Titulación):
A fin de ayudar a los pacientes a reducir la incidencia y gravedad de los síntomas seudogripales, al iniciarse el tratamiento puede efectuarse una fase de ajuste de la dosis de Avonex® jeringa prellenada.

El ajuste de la dosis puede realizarse usando Avonex® jeringa prellenada con incrementos de ¼ de la dosis por semana hasta alcanzar la dosis completa (30 μg/semana) a la cuarta semana.

Titulación de la dosis

Semana	Esquema
Semana 1	¼ dosis
Semana 2	½ dosis
Semana 3	¾ dosis
Semana 4	Dosis completa (30 μg/semana)

Una vez que se alcance la dosis completa, si se desea, los pacientes pueden comenzar a utilizar Avonex® pluma con jeringa prellenada (Pen) o continuar con Avonex® jeringa prellenada.

Antes de la inyección, y durante un período adicional de 24 horas tras cada inyección, el uso de un analgésico antipirético es también aconsejable para disminuir los síntomas seudogripales asociados con la administración de Avonex®. Estos síntomas generalmente se presentan durante los primeros meses de tratamiento.

Población Pediátrica:
La seguridad y eficacia de Avonex® en adolescentes de 12 a 16 años no ha sido establecida. Los datos actuales disponibles están descritos en la sección 9 y 5; sin

embargo, no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología. La seguridad y eficacia de Avonex® en niños menores de 12 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada:
Los estudios clínicos no han incluido un número significativo de pacientes mayor o igual a 65 años como para poder determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Sin embargo, teniendo en cuenta el modo de eliminación del interferón beta-1A, en teoría no existen motivos para ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. Se debe cambiar cada semana el sitio de inyección intramuscular.

Para Avonex® en su presentación de Jeringa prellenada:
El médico puede prescribir una aguja de 25mm, de calibre 25, si lo considera adecuado para su administración IM.

Para Avonex® Pen, pluma con jeringa prellenada, destinada para una sola dosis, se deberá haber recibido un entrenamiento adecuado.

El sitio recomendado para la administración intramuscular de Avonex® es la región superior externa del cuádriceps (muslo).

Actualmente, no se conoce cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados. Los pacientes deberán evaluarse después de dos años de tratamiento y la continuación del tratamiento se decidirá de manera individual por el médico tratante. Si el paciente evoluciona a EM crónica progresiva, el tratamiento debe suspenderse.

Para la administración de Avonex® se deben seguir las indicaciones del inserto/prospecto que acompaña al producto.

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 con fines de Renovacióndel Registro sanitario No. INVIMA 2007M-0007304 para el producto Avonex®
- Inserto para la presentación en jeringa prellenada Versión 2 Fecha de la Versión 23-Feb-2015 Folio (34 - 44)
- Inserto para la presentación de Pluma Pen con Jeringa Prellenada, Versión: 2, Fecha de la Versión: 23-Feb-2015 Folio (45 - 57)
- IPP Versión: 2, Fecha de la Versión: 23-Feb-2015 Folio (19 - 33)

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.

3.1.3.2. PUREGON® 50 UI/ 0.5mL SOLUCIÓN INYECTABLE
PUREGON® 100 UI/ 0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19912888
Radicado : 2016120495
Fecha : 31/08/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : N.V. Organon

Composición:

Cada 0.5mL de solución inyectable contiene folitropina beta 50 UI
Cada 0.5mL de solución inyectable contiene folitropina beta 100 UI

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En la mujer:
Puregon® está indicado para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

* Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico, (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
* Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT) e inyección intra-citoplasmática de Espermatozoides ICSI).

En el hombre:
* Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:
Para hombres y mujeres:
* Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes, Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo.

* Insuficiencia gonadal primaria.

Adicional para mujeres:
* Embarazo
* Sangrado vaginal no diagnosticado.
* Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ).
* Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
* Fibromas uterinos, incompatibles con el embarazo

Precauciones y Advertencias:
* Puregon® puede contener trazas de estreptomicina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden producir reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles.
* Antes de iniciar el tratamiento la infertilidad de la pareja debe evaluarse apropiadamente. En particular los pacientes deben ser evaluados sobre la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la pituitaria o hipotálamo y un tratamiento específico apropiado debe ser instituido.

En las mujeres:
Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés): Es un evento médico diferente al aumento de tamaño ovárico no complicado. Dolor abdominal, nauseas, diarrea, aumento del tamaño ovárico leve a moderado y quistes ováricos son signos clínicos y síntomas leves y moderados de OHSS. El OHSS severo puede ser riesgoso para la vida. Signos clínicos y síntomas de un OHSS severo son: Quistes ováricos largos, dolor abdominal agudo, ascitis, efusión pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. Anormalidades transitorias de las pruebas de la función hepática, sugerentes de disfunción hepática, con o sin cambios morfológicos en una biopsia del hígado, se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica.

OHSS puede ser causado por administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG) y embarazo (hcG endógeno). Un OHSS temprano generalmente ocurre dentro de los 10 días después de la administración de hcG y puede ser asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación gonadotrópica. Un OHSS tardío ocurre después de más de 10 días de administración de hcG como una consecuencia de cambios hormonales en el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitoreados por al menos 2 semanas tras la administración de hcG.

Mujeres con factores de riesgo conocido por una alta respuesta ovárica pueden ser especialmente propensas a desarrollar OHSS durante o después del tratamiento con Puregon®.

Para mujeres que han recibido el primer ciclo de estimulación ovárica y para quienes los factores de riesgo son parcialmente conocidos se recomienda una observación cercana para detectar signos tempranos y síntomas de OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, antes del tratamiento se deben realizar evaluaciones de ultrasonido de desarrollo folicular y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación concurrente de los niveles estradiol séricos puede ser también útiles. En ART hay un riesgo incrementado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total se recomiendan retener la administración de hcG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

* Detener la estimulación adicional con una Gonadotropina durante un máximo de 3 días ('coasting').
* Detener la hcG y suspender el ciclo de tratamiento.
* Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hcG urinario para desencadenar la maduración final del ovocito, por ejemplo, 5.000 UI de hcG urinario o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hcG urinario)
* Suspender la transferencia de embriones frescos y criopreservar los embriones
* Evitar la administración de hcG para apoyar la fase lútea.
  Si se desarrolla el SHO, se debe implementar y seguir el manejo estándar y apropiado.
* La torsión ovárica se ha reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La torsión ovárica se puede asociar con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugías abdominales previas, historia previa de torsión ovárica, quistes ováricos previos o actuales y ovarios poliquísticos. El daño en el ovario causado por una reducción en el suministro de sangre se puede limitar gracias a un diagnóstico temprano y a una detorsión inmediata.
* Eventos tromboembólicos, asociados con e independientes del SHO se han reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La trombosis intravascular, que se puede originar en vasos venosos o

arteriales, puede resultar en una reducción en el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o extremidades.

En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos de eventos tromboembólicos, como historia familiar o personal, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada], pueden aumentar este riesgo.

En estas mujeres, los beneficios de la administración de Gonadotropina, incluyendo [Marca registrada], deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar que el embarazo en sí también conlleva un aumento en el riesgo de trombosis.

* Embarazos y partos múltiples se han reportado en todos los tratamientos con Gonadotropina, incluyendo [Marca registrada]. Gestaciones múltiples, especialmente de alto nivel, conllevan a un aumento en el riesgo de desenlaces maternos adversos (complicaciones de embarazo y parto) y perinatales (bajo peso al nacer). Para mujeres anovulatorias en inducción de ovulación, es importante monitorear el desarrollo folicular con ultrasonografía transvaginal para minimizar el riesgo de gestaciones multifetales.
  La determinación concurrente de los niveles de estradiol séricos también puede ser útil. Se debe informar a los pacientes de los riesgos potenciales de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento.
* En mujeres que se someten a procedimientos de ART (tecnología de reproducción asistida), el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza para la inducción del ciclo ovulatorio, el/los ajuste(s) de la dosis apropiada de FSH debería prevenir el desarrollo de folículos múltiples.
* Mujeres infértiles sometidas a ART tienen un aumento en la incidencia de embarazos ectópicos. Confirmación temprana con ultrasonido de un embarazo intrauterino es por lo tanto importante.
* La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontaneas. Se cree que esta incidencia ligeramente alta está relacionada con las diferencias en las características parentales (por ejemplo, edad de la madre, características del esperma) y la alta incidencia de múltiples gestaciones después de ART. No hay indicaciones que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con el aumento de riesgo de malformaciones congénitas.
* Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que se han sometido a múltiples regímenes de tratamiento de infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

* Condiciones médicas que contraindican el embarazo se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Puregon®.

En los hombres:

* Niveles endógenos elevados de la FSH en los hombres son indicativos de una falla testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Puregon® ni a la terapia con la hcG

Reacciones Adversas:
El uso clínico de Puregon®por vía intramuscular o subcutánea, puede llevar a reacciones locales en el sitio de la inyección (3% de todos los pacientes tratados). La mayoría de estas reacciones locales son leves y transitorias.

Se han observado no comúnmente reacciones de hipersensibilidad generalizadas (Aproximadamente el 2% de todos los pacientes tratados con Puregon®)

Tratamiento de las mujeres:
En aproximadamente el 4% de las mujeres tratadas con Puregon®en los estudios clínicos, se han reportado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés).

Los efectos indeseables relacionados con este síndrome incluyen dolor pélvico y/o congestión, dolor abdominal y/o distensión, sensibilidad mamaria y agrandamiento de los ovarios.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con Puregon®reportadas en estudios clínicos en mujeres de acuerdo con la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (≥1/100 a < 1/10), poco común (≥1/1000 a < 1/100).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
Alteraciones gastrointestinales	Común	Distensión abdominal Dolor abdominal
	No común	Malestar abdominal Constipación Diarrea Náusea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	OHSS Dolor pélvico
	No común	Molestias en las mamas [1] Metrorragia Quistes del ovario

		Agrandamiento de los ovarios Torsión de los ovarios Agrandamiento del útero Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacción en el sitio de la inyección [2]
	No común	Reacciones generalizadas de hipersensibilidad [3]
[1]Las molestias de las mamas incluyen: sensibilidad, dolor y/o congestión mamaria y dolor del pezón [2]Las reacciones locales en el sitio de la inyección incluyen: contusión, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón [3]Las reacciones generalizadas de hipersensibilidad incluyen: eritema, urticaria, erupción cutánea y prurito. OHSS = Siglas en inglés del síndrome de hiperestimulación ovárica		

Además, se ha reportado embarazo ectópico, aborto espontáneo y gestaciones múltiples. Estos efectos son considerados relacionados con el procedimiento ART o con el embarazo posterior.

En raros casos el tromboembolismo ha sido asociado con el tratamiento con Puregon® o con el tratamiento con la hcG, como ocurre con otras gonadotropinas.

Tratamiento de los hombres:
La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas con Puregon® y reportadas en los estudios clínicos en hombres (30 pacientes recibieron dosis del producto), según la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (≥ /100 a <1/10).

Clase de sistema orgánico	Frecuencia [1]	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Acné Erupción cutánea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	Quistes en el epidídimo Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Induración en el sitio de la inyección
[1]Las reacciones adversas reportadas una sola vez son clasificadas como “comunes” debido a que un solo reporte eleva la frecuencia arriba del 1%.		

Interacciones:

El uso concomitante de Puregon® y citrato de clomifeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un análogo de la GnRH, puede ser necesaria una dosis más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

Dosificación y Grupo Etario:
El tratamiento con Puregon®deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de infertilidad.
La primera inyección debe ser aplicada bajo la supervisión directa del médico.

Posología:
Al usar el inyector Pen se debe tener en cuenta que el Pen es un dispositivo de precisión que libera exactamente la dosis que es fijada. Se demostró que en promedio una cantidad mayor al 18% de FSH es administrada con el Pen en comparación a la jeringa convencional.

Esto debe tenerse en cuenta cuando se cambie entre el inyector Pen y una jeringa convencional dentro de un ciclo de tratamiento. Especialmente cuando se hace el cambio de la jeringa al Pen, pequeños ajustes de dosis se requieren para prevenir administraciones de dosis altas.

Dosis en la mujer: Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, lo cual hace imposible establecer un esquema posológico uniforme.

Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada individualmente según la respuesta de los ovarios. Esto requiere evaluación ultrasonido en el desarrollo folicular. La determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil.

En estudios clínicos comparativos con Puregon® y FSH urinaria se demostró que Puregon® es más efectivo que la FSH urinaria en términos de la necesidad de una dosis total más baja y un período de tratamiento más corto para lograr las condiciones pre-ovulatorias. Por lo tanto, se considera apropiado administrar una dosis más baja de Puregon® que la usada en general para la FSH urinaria, no sólo con el fin de optimizar el desarrollo folicular sino también de minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

La experiencia clínica con Puregon® se basa en hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FVI indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento se mantiene estable durante los primeros cuatro intentos y a partir de allí disminuye gradualmente.

*Anovulación: Se recomienda un esquema terapéutico secuencial, que se inicia con la administración diaria de 50 UI de Puregon®. La dosis inicial se mantiene durante por lo menos siete días. Si no se observa respuesta ovárica, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo.

Posteriormente, la dosis diaria se mantiene hasta alcanzar condiciones pre-ovulatorias. Las condiciones pre-ovulatorias se alcanzan cuando existe evidencia ultrasonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro y/o cuando se logran niveles plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Usualmente, 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para alcanzar este estado. Luego se interrumpe la administración de Puregon® y se puede inducir la ovulación mediante la administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG).

Si la cantidad de folículos que responden es demasiado elevada o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más de una duplicación diaria de los niveles de estradiol durante dos o tres días consecutivos, se deberá reducir la dosis diaria.

Debido a que los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, la existencia de varios folículos pre-ovulatorios de más de 14 mm conlleva el riesgo de gestaciones múltiples. En ese caso, no se deberá aplicar hcG y se deberá evitar el embarazo con el fin de prevenir gestaciones múltiples.

* Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida:

Se utilizan varios protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100-225 UI durante por lo menos los primeros cuatro días. A partir de allí, la dosis puede ser ajustada individualmente, sobre la base de la respuesta ovárica. En los estudios clínicos se demostró que las dosis de mantenimiento de 75 a 375 UI durante seis a doce días son suficientes, si bien puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

Puregon® puede ser administrado solo o, para prevenir la luteinización prematura, combinado con un agonista o antagonista de la GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropina, por sus siglas en inglés).
Cuando se utilice un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis de tratamiento más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se monitorea mediante evaluación ultrasonido. Una determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil. Cuando el ultrasonido indica la presencia de por lo menos tres folículos de 16-20 mm, y se observa una buena respuesta de estradiol (niveles plasmáticos de alrededor de 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) por cada folículo de más de 18 mm de diámetro), la

fase final de maduración de los folículos se induce mediante la administración de hcG. La recuperación de los ovocitos se realiza 34-35 horas después.

Dosis en el hombre:
Puregon® deberá ser administrado a una dosis de 450 UI/semana, preferiblemente dividida en 3 dosis de 150 UI, junto con hcG. El tratamiento con Puregon® y hcG deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejoría en la espermatogénesis. Para evaluar la respuesta, se recomienda el análisis del semen 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento.

Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que para lograr la espermatogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

Vía de Administración: Subcutánea e 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 para la renovación del registro sanitario
- Inserto Versión 082013a
- Información Para Prescribir Versión 082013a

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 los productos de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos, con la siguiente información:

Composición:

Cada 0.5mL de solución inyectable contiene folitropina beta 50 UI
Cada 0.5mL de solución inyectable contiene folitropina beta 100 UI

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En la mujer:
Puregon® está indicado para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

* **Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico, (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.**
* **Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT) e inyección intra-citoplasmática de Espermatozoides ICSI).**

En el hombre:
* **Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.**

Contraindicaciones:
Para hombres y mujeres:
* **Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes, Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo.**
* **Insuficiencia gonadal primaria.**

Adicional para mujeres:
* **Embarazo**
* **Sangrado vaginal no diagnosticado.**
* **Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ).**
* **Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.**
* **Fibromas uterinos, incompatibles con el embarazo**

Precauciones y Advertencias:
* **Puregon® puede contener trazas de estreptomicina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden producir reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles.**
* **Antes de iniciar el tratamiento la infertilidad de la pareja debe evaluarse apropiadamente. En particular los pacientes deben ser evaluados sobre la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la pituitaria o hipotálamo y un tratamiento específico apropiado debe ser instituido.**

En las mujeres:
Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés): Es un evento médico diferente al aumento de tamaño ovárico no complicado. Dolor abdominal, nauseas, diarrea, aumento del tamaño ovárico leve a moderado y

quistes ováricos son signos clínicos y síntomas leves y moderados de OHSS. El OHSS severo puede ser riesgoso para la vida. Signos clínicos y síntomas de un OHSS severo son: Quistes ováricos largos, dolor abdominal agudo, ascitis, efusión pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. Anormalidades transitorias de las pruebas de la función hepática, sugerentes de disfunción hepática, con o sin cambios morfológicos en una biopsia del hígado, se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica.

OHSS puede ser causado por administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG) y embarazo (hcG endógeno). Un OHSS temprano generalmente ocurre dentro de los 10 días después de la administración de hcG y puede ser asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación gonadotrópica. Un OHSS tardío ocurre después de más de 10 días de administración de hcG como una consecuencia de cambios hormonales en el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitoreados por al menos 2 semanas tras la administración de hcG.

Mujeres con factores de riesgo conocido por una alta respuesta ovárica pueden ser especialmente propensas a desarrollar OHSS durante o después del tratamiento con Puregon®.

Para mujeres que han recibido el primer ciclo de estimulación ovárica y para quienes los factores de riesgo son parcialmente conocidos se recomienda una observación cercana para detectar signos tempranos y síntomas de OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, antes del tratamiento se deben realizar evaluaciones de ultrasonido de desarrollo folicular y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación concurrente de los niveles estradiol séricos puede ser también útiles. En ART hay un riesgo incrementado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total se recomiendan retener la administración de hcG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

* **Detener la estimulación adicional con una Gonadotropina durante un máximo de 3 días ('coasting').**
* **Detener la hcG y suspender el ciclo de tratamiento.**
* **Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hcG urinario para desencadenar la maduración final del ovocito, por ejemplo, 5.000 UI de hcG urinario o 250**

microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hcG urinario)

* **Suspender la transferencia de embriones frescos y criopreservar los embriones**
* **Evitar la administración de hcG para apoyar la fase lútea.**

Si se desarrolla el SHO, se debe implementar y seguir el manejo estándar y apropiado.

* **La torsión ovárica se ha reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La torsión ovárica se puede asociar con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugías abdominales previas, historia previa de torsión ovárica, quistes ováricos previos o actuales y ovarios poliquísticos. El daño en el ovario causado por una reducción en el suministro de sangre se puede limitar gracias a un diagnóstico temprano y a una detorsión inmediata.**
* **Eventos tromboembólicos, asociados con e independientes del SHO se han reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La trombosis intravascular, que se puede originar en vasos venosos o arteriales, puede resultar en una reducción en el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o extremidades.**

En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos de eventos tromboembólicos, como historia familiar o personal, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada], pueden aumentar este riesgo.

En estas mujeres, los beneficios de la administración de Gonadotropina, incluyendo [Marca registrada], deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar que el embarazo en sí también conlleva un aumento en el riesgo de trombosis.

* **Embarazos y partos múltiples se han reportado en todos los tratamientos con Gonadotropina, incluyendo [Marca registrada]. Gestaciones múltiples, especialmente de alto nivel, conllevan a un aumento en el riesgo de desenlaces maternos adversos (complicaciones de embarazo y parto) y perinatales (bajo peso al nacer). Para mujeres anovulatorias en inducción de ovulación, es importante monitorear el desarrollo folicular con ultrasonografía transvaginal para minimizar el riesgo de gestaciones multifetales.**

La determinación concurrente de los niveles de estradiol séricos también puede ser útil. Se debe informar a los pacientes de los riesgos potenciales de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

* **En mujeres que se someten a procedimientos de ART (tecnología de reproducción asistida), el riesgo de embarazos múltiples se relaciona**

principalmente con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza para la inducción del ciclo ovulatorio, el/los ajuste(s) de la dosis apropiada de FSH debería prevenir el desarrollo de folículos múltiples.

* Mujeres infértiles sometidas a ART tienen un aumento en la incidencia de embarazos ectópicos. Confirmación temprana con ultrasonido de un embarazo intrauterino es por lo tanto importante.
* La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontaneas. Se cree que esta incidencia ligeramente alta está relacionada con las diferencias en las características parentales (por ejemplo, edad de la madre, características del esperma) y la alta incidencia de múltiples gestaciones después de ART. No hay indicaciones que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con el aumento de riesgo de malformaciones congénitas.
* Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que se han sometido a múltiples regímenes de tratamiento de infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.
* Condiciones médicas que contraindican el embarazo se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Puregon®.

En los hombres:

* Niveles endógenos elevados de la FSH en los hombres son indicativos de una falla testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Puregon® ni a la terapia con la hcG

Reacciones Adversas:
El uso clínico de Puregon®por vía intramuscular o subcutánea, puede llevar a reacciones locales en el sitio de la inyección (3% de todos los pacientes tratados). La mayoría de estas reacciones locales son leves y transitorias.

Se han observado no comúnmente reacciones de hipersensibilidad generalizadas (Aproximadamente el 2% de todos los pacientes tratados con Puregon®)

Tratamiento de las mujeres:
En aproximadamente el 4% de las mujeres tratadas con Puregon®en los estudios clínicos, se han reportado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés).

Los efectos indeseables relacionados con este síndrome incluyen dolor pélvico y/o congestión, dolor abdominal y/o distensión, sensibilidad mamaria y agrandamiento de los ovarios.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con Puregon®reportadas en estudios clínicos en mujeres de acuerdo con la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (≥1/100 a < 1/10), poco común (≥1/1000 a < 1/100).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
Alteraciones gastrointestinales	Común	Distensión abdominal Dolor abdominal
	No común	Malestar abdominal Constipación Diarrea Náusea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	OHSS Dolor pélvico
	No común	Molestias en las mamas [1] Metrorragia Quistes del ovario Agrandamiento de los ovarios Torsión de los ovarios Agrandamiento del útero Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacción en el sitio de la inyección [2]
	No común	Reacciones generalizadas de hipersensibilidad [3]

[1]Las molestias de las mamas incluyen: sensibilidad, dolor y/o congestión mamaria y dolor del pezón
[2]Las reacciones locales en el sitio de la inyección incluyen: contusión, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón
[3]Las reacciones generalizadas de hipersensibilidad incluyen: eritema, urticaria, erupción cutánea y prurito.
OHSS = Siglas en inglés del síndrome de hiperestimulación ovárica

Además, se ha reportado embarazo ectópico, aborto espontáneo y gestaciones múltiples. Estos efectos son considerados relacionados con el procedimiento ART o con el embarazo posterior.

En raros casos el tromboembolismo ha sido asociado con el tratamiento con Puregon® o con el tratamiento con la hcG, como ocurre con otras gonadotropinas.

Tratamiento de los hombres:
La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas con Puregon® y reportadas en los estudios clínicos en hombres (30 pacientes recibieron dosis del producto), según la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (≥ /100 a <1/10).

Clase de sistema orgánico	Frecuencia [1]	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Acné Erupción cutánea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	Quistes en el epidídimo Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Induración en el sitio de la inyección
[1]Las reacciones adversas reportadas una sola vez son clasificadas como "comunes" debido a que un solo reporte eleva la frecuencia arriba del 1%.		

Interacciones:

El uso concomitante de Puregon® y citrato de clomifeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un análogo de la GnRH, puede ser necesaria una dosis más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

Dosificación y Grupo Etario:
El tratamiento con Puregon®deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de infertilidad.
La primera inyección debe ser aplicada bajo la supervisión directa del médico.

Posología:
Al usar el inyector Pen se debe tener en cuenta que el Pen es un dispositivo de precisión que libera exactamente la dosis que es fijada. Se demostró que en promedio una cantidad mayor al 18% de FSH es administrada con el Pen en comparación a la jeringa convencional.

Esto debe tenerse en cuenta cuando se cambie entre el inyector Pen y una jeringa convencional dentro de un ciclo de tratamiento. Especialmente cuando se hace el cambio de la jeringa al Pen, pequeños ajustes de dosis se requieren para prevenir administraciones de dosis altas.

Dosis en la mujer: Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, lo cual hace imposible establecer un esquema posológico uniforme.

Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada individualmente según la respuesta de los ovarios. Esto requiere evaluación ultrasonido en el desarrollo folicular. La determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil.

En estudios clínicos comparativos con Puregon® y FSH urinaria se demostró que Puregon® es más efectivo que la FSH urinaria en términos de la necesidad de una dosis total más baja y un período de tratamiento más corto para lograr las condiciones pre-ovulatorias. Por lo tanto, se considera apropiado administrar una dosis más baja de Puregon® que la usada en general para la FSH urinaria, no sólo con el fin de optimizar el desarrollo folicular sino también de minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

La experiencia clínica con Puregon® se basa en hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FVI indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento se mantiene estable durante los primeros cuatro intentos y a partir de allí disminuye gradualmente.

***Anovulación: Se recomienda un esquema terapéutico secuencial, que se inicia con la administración diaria de 50 UI de Puregon®. La dosis inicial se mantiene durante por lo menos siete días. Si no se observa respuesta ovárica, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo.**

Posteriormente, la dosis diaria se mantiene hasta alcanzar condiciones pre-ovulatorias. Las condiciones pre-ovulatorias se alcanzan cuando existe evidencia ultrasonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro y/o cuando se logran niveles plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Usualmente, 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para alcanzar este estado. Luego se interrumpe la administración de Puregon® y se puede inducir la ovulación mediante la administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG).

Si la cantidad de folículos que responden es demasiado elevada o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más de una duplicación diaria de los niveles de estradiol durante dos o tres días consecutivos, se deberá reducir la dosis diaria.

Debido a que los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, la existencia de varios folículos pre-ovulatorios de más de 14 mm conlleva el riesgo de gestaciones múltiples. En ese caso, no se deberá aplicar hcG y se deberá evitar el embarazo con el fin de prevenir gestaciones múltiples.

* **Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida:**

Se utilizan varios protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100-225 UI durante por lo menos los primeros cuatro días. A partir de allí, la dosis puede ser ajustada individualmente, sobre la base de la respuesta ovárica. En los estudios clínicos se demostró que las dosis de mantenimiento de 75 a 375 UI durante seis a doce días son suficientes, si bien puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

Puregon® puede ser administrado solo o, para prevenir la luteinización prematura, combinado con un agonista o antagonista de la GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropina, por sus siglas en inglés).
Cuando se utilice un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis de tratamiento más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se monitorea mediante evaluación ultrasonido. Una determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil. Cuando el ultrasonido indica la presencia de por lo menos tres folículos de 16-20 mm, y se observa una buena respuesta de estradiol (niveles plasmáticos de alrededor de 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) por cada folículo de más de 18 mm de diámetro), la fase final de maduración de los folículos se induce mediante la administración de hcG. La recuperación de los ovocitos se realiza 34-35 horas después.

Dosis en el hombre:
Puregon® deberá ser administrado a una dosis de 450 UI/semana, preferiblemente dividida en 3 dosis de 150 UI, junto con hcG. El tratamiento con Puregon® y hcG deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejoría en la espermatogénesis. Para evaluar la respuesta, se recomienda el análisis del semen 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento.

Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que para lograr la espermatogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

Vía de Administración: Subcutánea e Intramuscular

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 082013a y la información para prescribir versión 082013a.

3.1.3.3. HEPANIR 1000 UI/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
HEPANIR 5000 UI/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20114362
Radicado : 2016122743
Fecha : 02/09/2016
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Aculife Healthcare Private Limited

Composición:

Hepanir 1000 UI/mL: Cada mL contiene: Heparina Sódica BP 1000 U.I.

Hepanir 5000 UI/mL: Cada mL contiene: Heparina Sódica BP 5000 U.I.

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

* Generales:

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

* Resistencia a Heparina:

Se ha encontrado frecuentemente aumento de la resistencia a la Heparina en casos de fiebre, trombosis, tromboflebitis, infecciones que tienen tendencias hacia la trombosis, infarto de miocardio, cáncer y pacientes postquirúrgicos.
Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia en algunos pacientes, específicamente en mujeres mayores de 60 años de edad.

* Pruebas de Laboratorio:

Se recomienda conteo periódico de plaquetas, hematocritos y pruebas de sangre oculta en heces durante todo el curso de la terapia con heparina, sin importar la vía de administración.

* Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

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

* Embarazo:

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

* Efectos no teratogénicos:

La heparina no cruza la barrera de la placenta.

* Madres lactantes:

La heparina no se distribuye en la leche materna.

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

Advertencias:
* Errores fatales de medicación:
No utilice Heparina Sódica Inyectable como “solución de sellado de catéteres”. La Heparina Sódica Inyectable se suministra en viales que contienen varias concentraciones de heparina, incluidos viales que contienen solución muy concentrada de 10.000 unidades en 1 ml. Se han presentado hemorragias fatales en pacientes pediátricos debidos a errores de medicación en los que los viales de Heparina Sódica Inyectable de 1 ml fueron confundidos con viales de 1 ml de “solución de sellado de catéteres”. Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección del vial correcto antes de la administración del medicamento.

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

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

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

* Cardiovasculares: Endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa.
* Quirúrgica: Durante e inmediatamente después de (a) punción lumbar o anestesia espinal o (b) cirugía mayor, especialmente del cerebro, la medula espinal o los ojos.
* Hematológicas: Condiciones asociadas con aumento de las tendencias a hemorragias, tales como hemofilia, trombocitopenia y algunas purpuras vasculares.
* Gastrointestinales: Lesiones ulcerativas y drenaje continúo del tubo del estómago o el intestino delgado.
* Otras: Menstruación, enfermedad hepática con deterioro de la hemostasia.

* Pruebas de coagulación: Cuando la Heparina Sódica se administra en cantidades terapéuticas, la dosis debe regularse mediante pruebas de coagulación de sangre frecuentes. Si la prueba de coagulación se prolonga indebidamente o si ocurre hemorragia, deberá interrumpirse inmediatamente la heparina sódica.
* Trombocitopenia: La trombocitopenia se ha reportado en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%. El conteo de plaquetas debe obtenerse al inicio del tratamiento y periódicamente durante la administración de la heparina. La trombocitopenia leve (conteo mayor de 100.000/mm^3) puede permanecer estable o revertirse incluso si se continúa con la heparina. Sin embargo, la trombocitopenia de cualquier grado debe controlarse estrictamente. Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm^3 o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse, y si es necesario, administrarse un anticoagulante alterno.

* Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) y Trombosis y Trombocitopenia Inducida por Heparina (TTIH): La Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) es una reacción seria mediada por anticuerpos que se produce de la agregación irreversible de las plaquetas. La TIH puede progresar hasta el desarrollo de trombosis venosa y arterial, una condición llamada Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina (TTIH). Los eventos trombóticos pueden también ser la presentación inicial de TTIH.

  Estos eventos tromboembólicos serios incluyen trombosis de vena profunda, embolismo pulmonar, trombosis de vena cerebral, isquemia de las extremidades, apoplejía, infarto de miocardio, trombosis mesentérica, trombosis arterial renal, necrosis cutánea, gangrena en las extremidades que pueden conllevar a amputación y posiblemente a la muerte. La trombocitopenia de cualquier grado debe monitorearse estrictamente.

  Si el conteo cae por debajo de los 100.000/mm^3 o si se desarrolla trombosis recurrente, el producto de heparina deberá interrumpirse inmediatamente y, considerarse anticoagulantes alternos, si los pacientes requieren continuar con la anticoagulación.
* Inicio tardío de TIH y TTIH: Puede ocurrir Trombocitopenia Inducida por Heparina y Trombocitopenia y Trombosis Inducida por Heparina hasta varias semanas después de la interrupción del tratamiento con Heparina. Los pacientes que presentan trombocitopenia o trombosis después de la interrupción de Heparina deberán evaluarse para determinar si existe TIH y TTIH.
* Toxicidad por Alcohol Bencílico: En neonatos y lactantes deberá utilizarse Heparina Sódica Inyectable sin preservantes. El preservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos serios y muerte en pacientes pediátricos. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir

toxicidad. Los lactantes prematuros y con bajo peso al nacer tienen mayor probabilidad de desarrollar toxicidades.

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

Examine cuidadosamente todos los viales de Heparina Sódica Inyectable para confirmar la selección de la concentración correcta antes de la administración del medicamento.

Pacientes pediátricos, incluidos neonatos, han muerto como resultado de errores de medicación en la que los viales de Heparina Sódica Inyectable se han confundido con viales de “solución de sellado de catéteres”

Reacciones Adversas:

Hemorragia: La hemorragia es la principal complicación que puede resultar de la terapia con heparina. Un tiempo de coagulación excesivamente prolongado o hemorragia menor durante la terapia puede usualmente controlarse mediante la interrupción del medicamento.

Debe tenerse en cuenta que hemorragia gastrointestinal o de las vías urinarias durante la terapia con anticoagulantes pueden indicar la presencia de una lesión oculta subyacente. La hemorragia puede ocurrir en cualquier área pero algunas complicaciones hemorrágicas pueden ser difíciles de detectar:

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

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

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

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

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

Se ha reportado trombocitopenia en pacientes que están recibiendo heparina con una incidencia de 0 a 30%.

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

Varias: También se han reportado osteoporosis después de administración prolongada de altas dosis de heparina, necrosis cutánea después de la administración sistémica, supresión de la síntesis de aldosterona, alopecia transitoria tardía, priapismo e hiperlipidemia de rebote al momento de la interrupción de la Heparina Sódica.

Se ha presentado elevaciones significativas de las concentraciones de aminotransferasa (SGOT [S-AST] y SGPT [S-ALT]) en un porcentaje alto de pacientes (y pacientes sanos) que han recibido heparina.

Interacciones:

* Anticoagulantes Orales:

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

* Inhibidores de Plaquetas:

Medicamentos tales como ácido acetilsalicílico, dextran, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, dipiridamol, Hidroxicloroquina y otros que interfieren con las reacciones de agregación de plaquetas (la principal defensa hemostática de los pacientes

heparinizados) puede inducir hemorragia y deberá utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo heparina sódica.

* Otras Interacciones:

Los digitálicos, tetraciclinas, nicotina o antihistamínicos puede contra restar parcialmente la acción de anticoagulación de la Heparina Sódica. La nitroglicerina intravenosa administrada a pacientes heparinizados puede producir disminución de tiempo de tromboplastina parcial con posterior efecto de rebote de nitroglicerina una vez se interrumpa. Se recomienda el monitoreo cuidadoso del tiempo parcial de tromboplastina y ajustar la dosis de heparina durante la coadministración de heparina y nitroglicerina intravenosa.

Interacciones Medicamentosas/con Pruebas de Laboratorio:

* Hiperaminotransferasemia:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

La Solución de Heparina no es eficaz mediante la administración oral y no debe aplicarse mediante inyección intravenosa intermitente, perfusión intravenosa o inyección subcutánea profunda (intragrasa, es decir, por encima de la capa de grasa de la cresta iliaca o abdominal).

La vía de inyección intramuscular debe evitarse debido a la ocurrencia frecuente de hematoma en el área de inyección.La dosis de la heparina sódica debe ajustarse de acuerdo con los resultados de la prueba de coagulación del paciente.

Cuando la heparina se administra mediante perfusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas en las etapas iniciales del tratamiento.

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

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

Cambio a anticoagulante oral:
Cuando un anticoagulante oral del tipo cumarínico o similar se inicia en pacientes que ya están recibiendo heparina sódica, las pruebas iniciales y posteriores de la actividad de protrombina deben determinarse en el momento cuando la actividad de la heparina es muy baja como para afectar el tiempo de protrombina. Esto es aproximadamente 5 horas después del último bolo intravenoso y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si se utiliza perfusión de heparina IV, el tiempo de protrombina puede usualmente medirse en cualquier momento.

Durante el cambio desde Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante debe ser la cantidad inicial usual y posteriormente deberá determinarse el tiempo de protrombina a los intervalos usuales. Para garantizar la anticoagulación continúa, se aconseja continuar la terapia completa de heparina durante varios días después que el tiempo de protrombina haya alcanzado el intervalo terapéutico. La terapia de heparina puede entonces interrumpirse sin disminución gradual de la dosis.

Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina:
Aunque la dosis debe ajustarse para cada paciente de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio apropiadas, las siguientes pautas posológicas pueden utilizarse como guía.

Para la inyección subcutánea profunda (intragrasa) la dosis recomendada (Basada en un paciente de 150 lb [68 kg]) es 5.000 unidades por inyección IV, seguida por 10.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada, subcutáneamente después de cada 8 horas o cada 12 horas. Para cada inyección debe utilizarse un área diferente para evitar el desarrollo de hematoma masivo y la dosis recomendada de 8.000 a 10.000 unidades

de una solución concentrada o una dosis inicial de 15.000 a 20.000 unidades de una solución concentrada.

Para inyección intravenosa intermitente la dosis inicial es 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9% IP y después de cada 4 a 6 horas la dosis recomendada es 5.000 a 10.000 unidades, ya sea no diluida o diluida en 50 o 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección al 0,9 IP. Para la perfusión intravenosa inicial 5000 unidades por inyección IV y luego 20.000 a 40.000 unidades continuas/24 horas en 1000 ml de Solución de Cloruro de Sodio para inyección al 0,9% IP (o alguna solución compatible) para perfusión.

Uso Pediátrico:
En neonatos o lactantes utilizar Heparina Sódica para Inyección, USP sin preservantes.
No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la utilización de heparina en pacientes pediátricos. Las recomendaciones de dosis pediátricas se basan en la experiencia clínica.

En general la siguiente pauta posológica puede utilizarse como guía en pacientes pediátricos:Dosis Inicial: 75 a 100 unidades/kg (Bolo IV durante 10 minutos)

Dosis de Mantenimiento:
* Lactantes: 25 a 30 unidades/kg/hora
* Los lactantes menores de 2 meses tienen las necesidades más altas (promedio 28 unidades/kg/hora).
* Niños mayores de 1 año de edad: 18 a 20 unidades/kg/hora
* Los niños mayores pueden requerir menos heparina, es decir una dosis similar a la de los adultos ajustada por peso.

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

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

Cirugía del corazón y vasos sanguíneos:
Los pacientes que se están sometiendo a perfusión corporal total para cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial no menor de 150 unidades de Heparina Sódica por kilogramo de peso corporal.

Con frecuencia se utiliza una dosis de 300 unidades por kilogramo para procedimientos cuya duración se estima menor de 60 minutos o 400 unidades por kilogramo para los que se estima una duración mayor de 60 minutos.

Profilaxis de dosis baja de tromboembolismo postoperatorio:
La dosis más ampliamente utilizada ha sido 5000 unidades 2 horas antes de la cirugía y 5000 unidades cada 8 o 12 horas de ahí en adelante durante 7 días o hasta que el paciente este completamente ambulatorio, el tiempo que sea mayor. Para minimizar el trauma del tejido, la heparina se administra mediante inyección subcutánea profunda en el brazo o el abdomen con una aguja fina (calibre 25 a 26).

Se recomienda una solución concentrada de Heparina Sódica. Dicha profilaxis debe reservarse a pacientes mayores de 40 años que se someten a cirugía mayor. Los pacientes con trastornos hemorrágicos y los que tienen neurocirugías, anestesia espinal, cirugía ocular o posibilidad de operaciones sanguíneas deberán excluirse, de igual forma los pacientes que están recibiendo anticoagulantes o medicamentos que ejercen efecto sobre la actividad de las plaquetas. No se ha establecido el valor de dicha profilaxis en la cirugía de cadera.

Deberá considerarse la posibilidad de aumento de la hemorragia durante la cirugía o postoperatoria. Si se presenta dicha hemorragia, se aconseja interrumpir la heparina y neutralizar con protamina sulfato. Si se desarrolla evidencia clínica de tromboembolismo a pesar de la profilaxis de baja dosis, deberán administrarse dosis terapéuticas de anticoagulantes a menos que este contraindicado. Todos los pacientes deben evaluarse sistémicamente antes de suministrar heparina para descartar los trastornos hemorrágicos y deberá realizarse monitoreo con pruebas de coagulación apropiadas justo antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deberán ser normales o sólo levente elevados. Usualmente no existe necesidad del monitoreo diario del efecto de la heparina a dosis bajas en pacientes con parámetros de coagulación normales.

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

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

Muestras de Laboratorio:
Usualmente se emplea la adición de 70 a 150 unidades de Heparina Sódica por 10 a 20mL de muestra de sangre entera para prevenir la coagulación. El conteo de leucocitos debe realizarse sobre la sangre heparinizada dentro de las 2 horas después de la adición de la heparina.

La sangre heparinizada no debe utilizarse para isoaglutinina, pruebas del complemento o de eritrocitos, pruebas de fragilidad o conteo de plaquetas.

Vía de Administración: Intramuscular, Intravenosa o subcutánea

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

- Evaluación Farmacológica
- Inserto Versión Abril 2016 Folio 1275

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta las dudas que existen sobre la aceptabilidad de las pruebas de inmunogenicidad en animales de experimentación considera que el interesado debe sustentar la validez de las pruebas de inmunogenicidad de heparina asociada a PF4.

3.1.3.4. MULTIFLORA PLUS® CÁPSULAS

Expediente : 20114358
Radicado : 2016122649
Fecha : 02/09/2016
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Probiotics International Ltd.

Composición:

Cada cápsula contiene: Probióticos 1 x 108 U.F.C (Lactobacillus casei; Lactobacillus rhamnosus; Streptococcus thermophilus; Bifidobacterium breve; Lactobacillus acidophilus; Bifidobacterium longum; Lactobacillus bulgaricus); FOS (Fructooligosacárido); Vitamina A; Vitamina C; Vitamina E; Exc.

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:
* Tratamiento y profilaxis de la disbacteriosis intestinal.
* Manejo de la diarrea secundaria debido a cambios en la flora intestinal.
* Trastornos digestivos relacionados con cambios en la flora intestinal,

(Como alteraciones del tránsito, estreñimiento o diarrea, distensión, dolor abdominal).

* Alteración de la flora intestinal por antibióticos.

Contraindicaciones:
Alergia a los componentes

Precauciones y Advertencias:

* Pacientes con inmunosupresión el médico tratante evaluara la necesidad de su uso, según el balance riesgo potencial y beneficios.
* Contiene trazas de soja, puede causar hipersensibilidad.

* Contiene trazas de leche que podría afectar a las personas que sufren de intolerancia a la lactosa.
* Mujeres en estado de embarazo se recomienda no consumir suplementos de vitamina A, excepto que su médico tratante considere su administración en base al balance riesgo potencial y beneficio. Nivel de ingesta máximo para personas con dieta alta en retinol, con problemas de metabolismo de calcio o enfermedades en los huesos.
* Estas cápsulas podrían no ser aconsejables para niños o infantes (tenga en cuenta que existen formulaciones de Multiflora específicamente diseñadas para niños e infantes).
* Es necesario separar la administración de Multiflora Plus® por lo menos 2 horas de la administración de antibióticos.

  No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos, pero se debe informar al médico si se está utilizando o se ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

* Conducción y uso de máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero debido que no existe pasaje sistémico no es posible tener repercusión alguna sobre las capacidades motoras y cognitivas.

Reacciones Adversas:
Estreñimiento flatulencia, su intensidad fue leve y no precisó el retiro del tratamiento, no se registraron alteraciones analíticas relevantes

Interacciones:
Es necesario separar la administración de Multiflora Plus® por lo menos 2 horas de la administración de antibióticos. No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos, pero se debe informar al médico si se está utilizando o se ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Dosificación y Grupo Etario:
Niños (a partir de los 6 años) adolescentes y adultos. Dosificación: 2 cápsulas con agua, leche, jugo o cualquier líquido no carbonatado. Puede repartirlo en 2 tomas al día.

Vía de Administración:Vía oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no corresponde a un medicamento por su composición y usos posibles. Adicionalmente, este producto se encuentra con Registro Sanitario como suplemento.

3.1.3.5. TRUMENBA®SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20114308
Radicado : 2016122263
Fecha : 02/09/2016
Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S.
Fabricante : Wyeth Pharmaceuticals

Composición: Cada jeringa prellenada contiene:MnB rLP2086 subfamilia A60 µg y MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg

Forma Farmacéutica: Suspensión para inyección

Indicaciones: Trumenba® está indicado para la inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por Neisseria meningitidis del serogrupo B.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Reacción alérgica severa (p. ej., Anafilaxia) después de cualquier dosis previa de Trumenba® o a cualquier componente de esta vacuna.

Precauciones y Advertencias:

- Al igual que con todas las vacunas inyectables, la supervisión y el tratamiento médico adecuados siempre deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco frecuente luego de la administración de la vacuna.
- No inyecte por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.
- Al igual que con cualquier vacuna intramuscular, Trumenba® se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, o a aquellos que reciban tratamiento anticoagulante, a menos que el posible beneficio supere indudablemente el riesgo de administración.
- Las personas inmunocomprometidas, incluidos los individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden manifestar una menor respuesta inmunitaria a Trumenba®

Reacciones Adversas:

Se investigó la seguridad de Trumenba® en 11 estudios clínicos finalizados en los que se inscribió a un total de 20.803 sujetos, de los cuales 15.294 recibieron al menos una dosis de Trumenba® ya sea administrada sola o de manera concomitante con una vacuna autorizada, y 5509 sujetos de control recibieron ya sea solución salina sola, una vacuna autorizada sola o solución salina junto con una vacuna autorizada.

Las reacciones adversas que se informaron en los estudios clínicos se enumeran en esta sección según la clasificación por órganos y sistemas, en orden descendiente de gravedad.

Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y Frecuencias Numéricas Enumeradas en orden de Frecuencia Descendiente dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC):

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	67,13
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	23,74
	Diarrea	19,55
	Vómitos	6,89
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	37,71
	Artralgia	33,25
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la inyección	92,63
	Fatiga	65,52
	Escalofríos	36,26
	Induración en el lugar de la inyección	27,36

	Eritema en el lugar de la inyección	24,05
	Fiebre ≥38 °C (pirexia)	9,79

Interacciones:
Trumenba® se puede administrar de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas:

Vacuna de Toxoide Diftérico de dosis Reducida, de Toxoide Tetánico, de Tos Ferina Acelular y Antipoliomielítica Inactivada (dTaP-IPV), vacuna Cuadrivalente contra el Virus del Papiloma Humano (HPV4), Vacuna Meningocócica conjugada de los Serogrupos A, C, Y, W (MnACWY) yVacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico de dosis Reducida y de Tos Ferina Acelular Absorbida (Tdap).

No se debe mezclar Trumenba® con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmunitaria deficiente debido al tratamiento con inmunosupresores (incluidos irradiación, corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes y agentes citotóxicos) puede que no desarrollen una respuesta óptima a la inmunización activa con Trumenba®.

Dosificación y grupo etario:
Posología:
Cronograma estándar para la inmunización de rutina: 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas a los 0 meses y a los 6 meses.

Cronograma para individuos con mayor riesgo de manifestar enfermedad meningocócica invasiva: 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Población Pediátrica:
No se estableció la seguridad ni la eficacia de Trumenba® en niños menores de 10 años de edad.

Ancianos:
No se estudió Trumenba® en ancianos mayores de 65 años de edad.

Vía de Administración:
Solamente para inyección intramuscular: El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica
- Inserto Versión 1.0 del 22 de Abril de 2016
- Información Para PrescribirVersión 1.0 del 22 de Abril de 2016
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la extensa información el interesado debe allegar información completa según con su correspondiente resumen, según lo establecido en la Guia para la Presentación de la Evaluación Farmacológica para Medicamento Nuevo y Producto Nuevo -SEMPB.

3.1.3.6. MULTIFLORA®SOBRES

Expediente : 20114360
Radicado : 2016122691
Fecha : 02/09/2016
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Probiotics International Ltda.

Composición:

Cada sachet contiene: Probiotics 1 x 10^9 UFC/sachet (*Lactobacillus casei; Lactobacillus rhamnosus; Streptococcus thermophilus; Bifidobacterium breve; Lactobacillus acidophilus; Bifidobacterium infantis; Lactobacillus bulgaricus*); FOS (Fructooligosacárido); Exc. 1 g.

Forma Farmacéutica: Sobres (sachet) con polvo para disolución

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis de la disbacteriosis intestinal.

- Manejo de la diarrea secundaria debido a cambios en la flora intestinal.
- Trastornos digestivos relacionados con cambios en la flora intestinal, (Como alteraciones del tránsito, estreñimiento o diarrea, distensión, dolor abdominal).
- Alteración de la flora intestinal por antibióticos

Contraindicaciones: Alergia a los componentes

Precauciones y Advertencias:

- Pacientes con inmunosupresión, el médico tratante evaluara la necesidad de su uso, según el balance riesgo potencial y beneficios.
- Contiene trazas de soja, puede causar hipersensibilidad.
- Contiene trazas de leche que podría afectar a las personas que sufren de intolerancia a la lactosa.
- Mujeres en estado de embarazo no se recomienda consumir.
- Es necesario separar la administración de Multiflora por lo menos 2 horas de la administración de antibióticos. No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos, pero se debe informar al médico si se está utilizando o se ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
- Conducción y uso de máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero debido que no existe pasaje sistémico no es posible tener repercusión alguna sobre las capacidades motoras y cognitivas.

Reacciones Adversas:
Estreñimiento flatulencia, su intensidad fue leve y no precisó el retiro del tratamiento, no se registraron alteraciones analíticas relevantes.

Interacciones:
Es necesario separar la administración de Multiflora por lo menos 2 horas de la administración de antibióticos. No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos, pero se debe informar al médico si se está utilizando o se ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Dosificación y Grupo Etario:
Para administrar Multiflora sobres, disuelva 1 sobre diariamente en agua, leche o jugo después de la comida principal e ingiera oralmente. (Esto le proveerá una dosis de 1 x 10^9 U.F.C).

La formulación de Multiflora sobres ha sido especialmente elaborada para facilitar su consumo en adultos con dificultades para tragar y niños.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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 sachet contiene: Probiotics 1 x 10^9 UFC/sachet (*Lactobacillus casei; Lactobacillus rhamnosus; Streptococcus thermophilus; Bifidobacterium breve; Lactobacillus acidophilus; Bifidobacterium infantis; Lactobacillus bulgaricus*); FOS (Fructooligosacárido); Exc. 1 g.

Forma Farmacéutica: Sobres (sachet) con polvo para disolución

Indicaciones:

- **Tratamiento de la disbacteriosis intestinal.**
- **Manejo de la diarrea secundaria debido a cambios en la flora intestinal.**
- **Alteración de la flora intestinal por antibióticos**

Contraindicaciones: Alergia a los componentes

Precauciones y Advertencias:

- **Pacientes con inmunosupresión, el médico tratante evaluara la necesidad de su uso, según el balance riesgo potencial y beneficios.**
- **Contiene trazas de soja, puede causar hipersensibilidad.**
- **Contiene trazas de leche que podría afectar a las personas que sufren de intolerancia a la lactosa.**
- **Mujeres en estado de embarazo no se recomienda consumir.**
- **Es necesario separar la administración de Multiflora por lo menos 2 horas de la administración de antibióticos. No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos, pero se debe informar al médico si**

se está utilizando o se ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

- **Conducción y uso de máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero debido que no existe pasaje sistémico no es posible tener repercusión alguna sobre las capacidades motoras y cognitivas.**

Reacciones Adversas:
Estreñimiento flatulencia, su intensidad fue leve y no precisó el retiro del tratamiento, no se registraron alteraciones analíticas relevantes.

Interacciones:
Es necesario separar la administración de Multiflora por lo menos 2 horas de la administración de antibióticos. No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos, pero se debe informar al médico si se está utilizando o se ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Dosificación y Grupo Etario:
Para administrar Multiflora sobres, disuelva 1 sobre diariamente en agua, leche o jugo después de la comida principal e ingiera oralmente. (Esto le proveerá una dosis de 1 x 10^9 U.F.C).

La formulación de Multiflora sobres ha sido especialmente elaborada para facilitar su consumo en adultos con dificultades para tragar y niños.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 8.1.13.0.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.

3.1.3.7. ANTIVIPMYN TRI SOLUCIÓN

Expediente : 20114361
Radicado : 2016122742
Fecha : 02/09/2016
Interesado : Medical Kit Ltda.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A De C.V.

Composición:
Cada frasco ámpula con liofilizado contiene Fragmentos F (ab')$_2$ de inmunoglobulina hiperinmunizada equino que neutraliza al menos *Bothrops* sp. 30 mg / *Crotalus* sp. 15 mg /Lachesis sp. 15 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Faboterápico polivalente antiofídico, indicado para el tratamiento de la intoxicación por mordedura de víboras (Bothrops sp.; Crotalus sp. y Lachesis sp.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula
- Hipersensibilidad conocida a proteínas de origen heterólogo

Precauciones y Advertencias:
El paciente recién mordido, que tenga huellas de colmillos y sin síntomas deberá ser observado por lo menos 15h, tranquilizarlo, canalizarlo para administración de solución salina isotónica, entablillar oinmovilizar la extremidad afectada, para disminuir la diseminación del veneno, ya que las contraccionesmusculares en la extremidad afectada con movimiento libre permiten su mayor difusión a través de lacirculación general.

Ante la menor manifestación de intoxicación se deberá iniciar la administración de Antivipmyn® Tri, yaque el envenenamiento por mordedura de víbora es una emergencia.

Aún cuando el paciente sea atendido tardíamente, es útil la aplicación de Antivipmyn® Tri, para neutralizarlas fracciones activas del veneno.

Se debe retirar cualquier clase de anillo, pulsera, o prendas ajustadas que puedan interrumpir la circulaciónsanguínea, ya que la formación de edema es frecuente. Tal circunstancia puede empeorar el cuadro eincluso producir o agravar la hipoxia tisular y necrosis.

Si el paciente tiene un torniquete, éste debe retirarse lentamente, aflojándolo en forma progresiva mientrasse administra Antivipmyn® Tri.

Antivipmyn® Tri es el tratamiento específico, sin embargo, también debe ser empleada la terapia de apoyocomo hidratación parenteral, antimicrobianos de amplio espectro toxoide tetánico, analgésicos de tipocentral como metamizol, tramadol, dextropropoxifeno, pero jamás AINES ya que potencializan el efectohemorrágico del veneno.

El manejo quirúrgico debe ser precedido por administración suficiente de Antivipmyn® Tri.

No administrar por vía bucal, líquidos o alimentos pues existe riesgo de asfixia por broncoaspiraciónprincipalmente en los grados de intoxicación moderado a muy severo.

Los esteroides carecen de acción farmacológica contra el veneno de víboras.

Restricciones de uso durante el embarazo yla lactancia:
Por las características del Antivipmyn® Tri y su indicación terapéutica, no está contraindicado en laembarazada, que ha sufrido una mordedura de víbora, en cambio de no aplicarse hay peligro de muertepara la madre, y un alto riesgo de que se desencadene trabajo de parto prematuro e incluso de que sepresente muerte intrauterina del producto.

Durante la lactancia y dada la gravedad que implica el accidente de mordedura de víbora, se debediscontinuar la lactancia no por el empleo del Faboterápico Antivipmyn® Tri sino por la gravedad delenvenenamiento, una vez que es dada de alta, podrá reanudar la lactación.

Reacciones Adversas:

- Hipersensibilidad tipo I, II. Sin embargo son extremadamente raras, no obstante en personas hiperreactoras, es posible que se lleguen a presentar. Asimismo. También es muy raro de que se presente una reacción por complejos inmunes, caracterizada por urticaria y artralgias después de 5 a 10 días posteriores a la administración del producto.

- En pacientes asmáticos, por ser hiperreactores, se debe vigilar para evitar que al cuadro de intoxicación ya de por si grave, se complique con un ataque de asma.

Interacciones:
Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES), no deben ser empleados, ya que potencializan la acción hemorrágica para del veneno.

Hasta el momento no se han reportado interacciones con otros medicamentos como: Los antihistamínicos,antibióticos, soluciones hidro-electrolíticas, antihipertensivos, insulina, hipoglucemiantes orales,analgésicos de tipo central, toxoide tetánico e inmunoglobulina humana hiperinmune antitetánica.

En el caso de que el paciente tenga una patología agregada como hipertensión, diabetes o cualquier otrapatología, se debe vigilar al paciente y controlar su cuadro de acuerdo a la intensidad y gravedad con quese presente

Dosificación y Grupo Etario:
De acuerdo al grado de Intoxicación se sugiere el siguiente esquema posológico:

Grado de Envenenamiento	Síntomas (Cuadro Clínico)	Adultos		Niños	
		Dosis Inicial	Dosis de Sostén	Dosis Inicial	Dosis de Sostén
Sospecha	Antecedente de mordedura reciente por una víbora, huellas de colmillos y dolor local	Observación			
Grado 1 o Leve	Antecedente de mordedura reciente, por una víbora, huellas de colmillos, hemorragias por los orificios de la mordedura, dolor alrededor del área mordida, inflamación de 10cm o menos de diámetro en el miembro afectado	3 a 5 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.
Grado 2 o Moderado	Mismo cuadro del Grado 1, pero más acentuado, inflamación de más de 10cm o más en miembro afectado náusea, vómito, ampollas con contenido líquido de color blanquecino o sanguinolento, disminución en la cantidad de orina. De contar con laboratorio las pruebas de coagulación y otra determinación de laboratorio están alteradas	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	15 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.
Grado 3 o Severo	Mismos síntomas del Grado 2, más acentuados y además presencia de tejido negruzco, mal oliente (Tejido muerto) en el miembro o área mordida, dolor abdominal, hemorragia por la nariz, boca y/o ano, o por todas ellas, presencia de sangre en la orina y las pruebas de laboratorio muy alteradas	11 a 15 Frascos I.V.	6 a 8 Frascos I.V.	20 a 30 Frascos I.V.	10 a 15 Frascos I.V.
Grado 4 o Muy Severo	Mismos síntomas del Grado 3 más acentuados, se acompaña de alteraciones de varios órganos y pérdida de la conciencia	16 o más frascos I.V.	8 o más Frascos I.V.	31 o más Frascos I.V.	16 o más Frascos I.V.

Al término de la dosis inicial, continuar con la dosis de sostén y esta repetirla cada 4h.

Vía de administración:
La vía de administración ideal es la intravenosa, diluyendo la dosis a administrar en solución salinaisotónica al 0.9%.

Cuando no sea posible aplicarlo en la vena diluido con la solución salina isotónica al 0.9%, se puedeaplicar directamente y en forma lenta en la vena, preparando el liofilizado con solución salina isotónica al0.9%.

El número de frascos marcados como dosis inicial o de sostén (según el grado de envenenamiento),deberá ser diluido y transferido a 500 mL de solución salina isotónica

al 0.9%, en el adulto y 250 mL en elniño, ésta deberá administrarse a goteo suficiente para 4 horas. Continuar del mismo modo con las dosisde sostén. La duración del tratamiento será por el tiempo que sea necesario.

Si se administra directamente en la vena, la dosis inicial se aplicará lentamente y cada 4h. Despuéscontinuar con las dosis de sostén, las cuales se administrarán cada 4h. Por el tiempo que sea necesario.

No está preestablecido un límite máximo de dosis, se deberán aplicar las necesarias para neutralizar elveneno.

Además, se recomienda marcar el miembro mordido en tres o cuatro puntos diferentes, medir sucircunferencia y en esos puntos con frecuencia volver a medirlos, esto con el objeto de ir valorando elaumento o disminución del edema, la disminución indica buen pronóstico.

La mejoría del paciente se caracteriza por aminorar las alteraciones en la coagulación, se detiene el edema,y la CPK tiende a normalizarse ya que la mionecrosis ha cesado finalmente.

Si no se cuenta con laboratorio y no se puede determinar la creatofosfoquinasa (CPK), la dosis de sostén aemplear es aquella que logró detener el edema y esa dosis se deberá emplear cada 4h.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica
- Inserto Versión 01 Septiembre 2016 (Página 292)
- Información Para Prescribir Versión 01 Septiembre 2016 (Página 299)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica, molecular y biológica completa del producto y el método completo de fabricación.

Adicionalmente, la Sala considera que dada las características del producto es extraño que no se encuentren reportes de los eventos adversos en los PSURs adjuntos y solicita plan de gestión de riesgos que incluya a Colombia.

3.1.3.8. NOZOMI® 10.000 U.I. SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20114618
Radicado : 2016125835
Fecha : 13/09/2016
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Naprod Life Sciences Pvt Ltd.

Composición: Cada vial por 10mL contiene 10.000 UI de L-Asparaginasa

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Antineoplásico, citostático, tratamiento de leucemia aguda linfoblástica, meningitis leucémicas, linfoma no hodgkin.

Contraindicaciones:
- Insuficiencia hepática y pancreática
- Edema de quincke
- Hipersensibilidad a la Asparaginasa
- Depresión de la médula ósea
- Diabéticos insulinodependientes

Precauciones y Advertencias:
Pacientes con infecciones agudas, adminístrese con precaución en pacientes debilitados y en pacientes con depresión de la medula ósea.

Reacciones Adversas:
Advertencia especial y precauciones de uso:
Anafilaxia y reacciones alérgicas graves: reacciones alérgicas graves pueden ocurrir en pacientes que reciben L-Asparaginasa.

El riesgo de reacciones alérgicas graves es mayor en los pacientes con exposición previa a L-Asparaginasa: Observando a los pacientes durante una hora después de la administración de L-Asparaginasa en un escenario con equipo de resucitación y otros agentes necesarios para tratar la anafilaxia (por ejemplo, epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, antihistamínicos). Deje L-Asparaginasa en pacientes con reacciones alérgicas graves.

Trombosis: Graves episodios trombóticos, incluido el seno sagital trombosis puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. Descontinuar la L-Asparaginasa en pacientes con graves episodios trombóticos.

Pancreatitis: la pancreatitis, en algunos casos fulminante o fatal, puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. La evaluación de los pacientes con dolor abdominal para pruebas de pancreatitis. Descontinuar la L-Asparaginasa en pacientes con pancreatitis.

Intolerancia: Intolerancia a la glucosa puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. En algunos casos, intolerancia a la glucosa es irreversible. Monitorear los niveles séricos de glucosa.

Coagulopatía: Aumento del tiempo de protrombina, aumentado el tiempo de tromboplastina parcial, y hipofibrinogenemia puede ocurrir en pacientes tratados con L-Asparaginasa. CNS hemorragias han sido observados. Supervisar los parámetros de coagulación en el momento inicial y periódicamente durante y después del tratamiento. Iniciar tratamiento con plasma fresco congelado (para sustituir factores de coagulación en pacientes con severa o sintomática de la coagulopatía.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad: No hay estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales se han realizado con L-Asparaginasa. No hay estudios relevantes abordar potencial mutagénico han sido realizadas. L-Asparaginasa no mostraron un efecto mutagénico cuando se prueban contra Salmonella typhimurium cepas en el test de Ames ensayo. No se han realizado estudios sobre el deterioro de la fertilidad.

Interacciones:
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
L-Asparaginasa puede disminuir o abolir el efecto de Metotrexato sobre las células malignas., Si este efecto persiste mientras el nivel de L-Asparaginasa plasma es suprimido No utilice el metotrexato con o después de la L-Asparaginasa.

La administración intravenosa de L-Asparaginasa simultáneamente con o inmediatamente antes de una dosis de Vincristina y prednisona puede aumentar la toxicidad.

Prueba de laboratorio de interacción: L-Asparaginasa interfiere con la interpretación de las pruebas de función tiroidea

Dosificación y grupo etario:
Posología y método de administración de dosis recomendada:

La dosis recomendada de L-Asparaginasa es 6000 IU/m² por vía intramuscular (IM) o intravenoso (IV) tres veces a la semana.

Prueba cutánea intradérmica: esta prueba debe realizarse antes del tratamiento de L-Asparaginasa y cuando L-Asparaginasa se administra después de transcurrido un intervalo de una semana o más entre las dosis.

La preparación de la solución prueba de la piel: Reconstituir el vial para formar 2000 UI/ml de solución de concentración y retirar 0,1 ml e inyectar en otro frasco con 9,9 ml de diluyentes, para dar solución de 20 UI/ml. Utilice 0.1ml por prueba cutánea intradérmica. La prueba cutánea de sitio debe ser observada durante al menos una hora para la aparición de una pápula igual o eritema que indica una reacción positiva. La negativa reacción a la prueba cutánea no excluye la posibilidad de que el desarrollo de una reacción alérgica.

La desensibilización: La desensibilización debe realizarse antes de la administración de la primera dosis del medicamento en la iniciación de la terapia en reactores positivos y el re-tratamiento de cualquier paciente, esa terapia se considera necesaria después de sopesar cuidadosamente el aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad. La rápida desensibilización del paciente puede ser intentada con cantidades progresivamente crecientes deAsparaginasa administrada por vía intravenosa siempre que se tomen las precauciones adecuadas para tratar una reacción alérgica aguda.
Este programa comenzó con un total de 1 UI por vía intravenosa y se duplicó la dosis cada 10 minutos lo que no proporcionó ninguna reacción. El número de dosis necesarias para llegar a las dosis totales de los pacientes para ese día son calculadas como se indica en la tabla siguiente:

Dosificación de L-Asparaginasa basado en necesidades diarias totales		
Número de inyecciones	Dosis(IU)	Dosis Total Acumulada (IU)
1	1	1
2	2	3
3	4	7
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	511
10	512	1023
11	1024	2047

12	2048	4095
13	4096	8191
14	8192	16383
15	16384	32767
16	32768	65535
17	65536	131071
18	131072	262143

[Por ejemplo: Un paciente con peso de 20 Kg que va a recibir 200 UI/kg (dosis total 4000IU) recibiría la inyección de 1 a 12 durante la desensibilización.]

Vía de administración: Intravenosa e 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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar caracterización fisicoquímica, molecular y biológica completa de su producto y el método completo de fabricación soporte sobre su seguridad y eficacia de su propia preparación incluyendo estudios de inmunogenicidad.

3.1.3.9. OCTAPLAS®LG SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20114722
Radicado : 2016127378
Fecha : 12/09/2016
Interesado : Biospifar S.A
Fabricante : Octapharma AB

Composición: Cada Bolsa de 200mL contiene: Proteínas del plasma humano: 45.0 – 70.0 mg/mL

Forma Farmacéutica: Solución para Infusión

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 Plasma Fresco Congelado(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 anafiláctica o shock, la infusión deberá ser detenida inmediatamente. El tratamiento deberá seguir las guías para la terapia de shock: 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.

Reacciones Adversas:
Las 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 A, B, O. 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: Intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: formula 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
- Información Para Prescribir
- Inserto
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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 Bolsa de 200mL contiene: Proteínas del plasma humano: 45.0 – 70.0 mg/mL

Forma Farmacéutica: Solución para Infusión

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 Plasma Fresco Congelado(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 anafiláctica o shock, la infusión deberá ser detenida inmediatamente. El tratamiento deberá seguir las guías para la terapia de shock: 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.

Reacciones Adversas:
Las 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 A, B, O. 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: Intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: formula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomeinda aprobar el inserto y la información para prescribir radicados bajo número 2016127378

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. SIMPONI®50 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20018951
Radicado : 2016116739
Fecha : 24/06/2016
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Baxter Pharmaceutical Solutions LLC.

Composición:

Cada jeringa prellenada o cada pluma precargada con jeringa prellenada contiene: Golimumab 50 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Artritis Reumatoide (AR):
Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® por administración subcutánea (SC) y por administración intravenosa (IV):

Artritis Psoriásica (APs):
Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

Simponi® por administración subcutánea (SC):
Espondilitis anquilosante (EA):
Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA):

Está indicado para la reducción de los signos y síntomas. Mejorar la movilidad de la columna.

Mejorar la función física. Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con Espondiloartritis axial activa no radiográfica y severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

Colitis Ulcerativa:
Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:
* Infecciones
* Tuberculosis
* Reactivación de virus de la hepatitis B
* Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
* Neoplasias pediátricas
* Linfoma y Leucemia
* Neoplasias distintas al linfoma
* Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)
* Trastornos neurológicos
* Reacciones hematológicas
* Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra
* Administración concomitante del TNF y abatacept
* Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.
* Vacunas
* Reacciones alérgicas
* Sensibilidad al látex

Reacciones Adversas:

Infecciones e infestaciones:
Muy frecuentes: Infección de vías respiratorias (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección de vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones virales (como gripe o herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos
Poco frecuentes: Infecciones, incluidas, shockséptico, pielonefritis
Raras: Histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, bacterianas, por micobacterias atípicas y por protozoos), reactivación de la hepatitis B, neumocistosis, artritis bacteriana, bursitis infecciosa

Neoplasias benignas y malignas:
Raras: Linfoma, leucemia
Desconocido: Cáncer pediátrico

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: Alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada
Poco frecuentes: Recuento de neutrófilos reducido

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Frecuentes: Anemia
Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:
Muy frecuentes: Autoanticuerpos positivos
Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Mareos, parestesia
Raras: Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)

Trastornos cardiacos:
Raras: Insuficiencia cardiaca congestiva (empeoramiento o de nueva aparición)
Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipertensión
Raras: Vasculitis (sistémica)

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:
No común: Enfermedad Pulmonar Intersticial
Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: Estreñimiento

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Erupción, alopecia

Poco frecuentes: Psoriasis: de nueva aparición, palmar/plantar y pustular
Raras: Vasculitis (cutánea)

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
Raras: Síndrome similar al Lupus

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Pirexia, reacción en el lugar de inyección (eritema en el lugar de inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)

Interacciones:
Uso simultáneo de Simponi® con otras terapéuticas biológicas:
No se recomienda combinar Simponi® con otras terapéuticas biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Simponi®, incluidas anakinra y abatacept

Vacunas vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos:
No se deben administrar vacunas vivas simultáneamente con Simponi®

Agentes infecciosos terapéuticos:
No deberán ser administrados concurrentemente con Simponi®

Metotrexato:
Aunque el uso simultáneo de metotrexato da lugar a una mayor concentración mínima en estado estacionario de Simponi® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no indican que sea necesario ajustar la dosis de Simponi® ni de metotrexato.

Dosificación y grupo etario:
Pacientes adultos con:

* Artritis Reumatoide:

50 mg de Simponi® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.
Artritis psoriásica/espondilitis anquilosante
50 mg de Simponi® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.
Espondiloartritis axial no radiográfica
50 mg de Simponi® administrado como una inyección subcutánea una vez al mes, en la misma fecha cada mes.

* Colitis Ulcerativa:

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg:
Administrar inicialmente 200 mg de Simponi®, seguidos por 100 mg a la semana 2 y después de eso 50 mg cada 4 semanas

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg:
Administrar inicialmente 200 mg de Simponi®, seguidos por 100 mg a la semana 2, luego 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser reducidas de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Vía de administración: Administración Subcutánea (SC)

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

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

* Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
* Inserto Versión febrero 16 de 2016
* Información Para Prescribir Versión febrero 16 de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto o en su defecto que han sido validados. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar plan de gestión de riesgos que incluya a Colombia.

3.1.3.11. HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000 U.I./mL

Expediente : 19970942
Radicado : 2016118441
Fecha : 26/08/2016
Interesado : B. Braun Medical S.A.
Fabricante : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada vial de 1 ml de solución contiene: Heparina sódica 5000 U.I.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Anticoagulante

Contraindicaciones: Insuficiencia renal, daño hepático, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacterial subaguda y periodo postoperatorio.

Precauciones y Advertencias:
En general, la administración del medicamento debe evitarse en las siguientes circunstancias, a menos que los beneficios esperados superen claramente los posibles riesgos:

* Riesgo de hemorragia (p. ej., en cirugía mayor de una sospecha de tumor maligno especialmente del sistema nervioso central, nefrolitiasis y ureterolitiasis).
* Abuso crónico de alcohol.

Se requiere una vigilancia médica especialmente cuidadosa:

* Si la heparina debe administrarse por períodos prolongados durante el embarazo.

* En pacientes de avanzada edad, sobre todo mujeres,durante la medicación con medicamentos que afectan la función plaquetaria o el sistema de coagulación.

* Debe prestarse atención cuando se administre el medicamento a pacientes con hipertensión.

* La heparina puede reprimir la secreción suprarrenal de aldosterona dando como resultado hiperpotasemia.

  Por tanto, las concentraciones de potasio sérico deben vigilarse en pacientes con riesgo de sufrir hiperpotasemia (p. ej., Por diabetes mellitus, deterioro de la función renal o por productos medicinales que aumentan la concentración de potasio).

* La anestesia neuroaxial en pacientes tratados con heparina se asocia con un mayor riesgo de hemorragia espinal y desarrollo de hematoma espinal que puede causar parálisis a largo plazo o incluso permanente.

* Es necesario un intervalo de tiempo mínimo de 4 horas entre la última dosis de heparina y la inserción de la aguja epidural/espinal o la retirada del catéter. Si la

heparina se administra en dosis terapéuticas, es necesaria la normalización del TTPa. La administración de heparina puede reiniciarse 1 hora después del procedimiento.

* Durante el tratamiento con heparina deben evitarse las inyecciones intramusculares debido al riesgo de sufrir un hematoma.

* En caso de que ocurran complicaciones tromboembólicas durante la terapia con heparina, debe considerarse la posibilidad de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina y deben hacerse recuentos de plaquetas.

* Los pacientes en tratamiento con heparina no deben ser expuestos al riesgo de sufrir heridas.

* Después de la administración prolongada y especialmente en pacientes predispuestos, puede desarrollarse osteoporosis (es decir, en personas de avanzada edad: Especialmente mujeres postmenopáusicas, mujeres embarazadas y en período de lactancia y niños).

* La heparina puede producir el aumento y la prolongación de la menorragia. En caso de un sangrado uterino inusualmente intenso o acíclico, debe excluirse cualquier enfermedad orgánica que requiera tratamiento específico mediante un examen ginecológico adicional.

* La administración terapéutica de heparina debe controlarse mediante el uso de un ensayo de TTPa calibrado de forma local con un rango terapéutico recomendado del TTPa de 1,5 a 2,5.

* El TTPa debe controlarse, al menos, una vez al día con la medida repetida unas 4 horas tras cada ajuste de la dosis.

* Antes de administrar heparina, deben determinarse el tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de trombina. Esos valores deben estar dentro del intervalo normal.

* Para poder detectar lo antes posible la aparición de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina, deben efectuarse recuentos de plaquetas antes de iniciar

el tratamiento y en los días 5, 7 y 9. En pacientes con exposición reciente a la heparina, el recuento de plaquetas debe determinarse de forma adicional entre 12 y 24 horas tras el inicio del tratamiento.

* La heparina puede afectar el tiempo de protrombina, lo cual debe tenerse en cuenta al determinar la dosis de derivados de la cumarina.

* La heparina debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a la heparina de bajo peso molecular.

Grupos especiales de pacientes:

* Pacientes con insuficiencia hepática o renal:
Si la heparina se administra a pacientes con insuficiencia hepática o renal, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (terapia de “dosis bajas”).

* Embarazo:
Si está disponible, se recomienda la heparina sin conservantes cuando se necesita tratamiento con heparina durante el embarazo. No existen desenlaces adversos conocidos asociados con la exposición fetal al conservante alcohol bencílico por parte de las madres tras la administración del fármaco.

No obstante, puesto que el alcohol bencílico puede cruzar la barrera placentaria, es preferible que durante el embarazo no se administre heparina con alcohol bencílico.
La administración de dosis terapéuticas de heparina debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la inducción del parto o de la cesárea.

* Población pediátrica:
El alcohol bencílico puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en lactantes y niños de hasta 3 años de edad.

Si la heparina se administra a lactantes o niños, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (Terapia de “Dosis Bajas”).

* Resistencia a la Heparina:
Algunos pacientes necesitan dosis de heparina inusualmente altas para alcanzar el nivel terapéutico del TTPa (Resistencia a la heparina). En algunos casos, esto puede atribuirse a una capacidad de respuesta variable del ensayo del TTPa. Por

tanto, la administración de mayores dosis de heparina en pacientes con resistencia a la misma solamente puede excluirse sobre la base de medidas adicionales de las concentraciones de anti-Xa (rango objetivo de entre 0,35 y 0,7 U/ml).

* Advertencias y precauciones especiales respecto a los excipientes:
  Este medicamento contiene: 12,5mg de alcohol bencílico por ml.Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por dosis, es decir, es esencialmente «Sin Sodio».

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos más frecuentes son los acontecimientos de sangrado de cualquier órgano o tejido.

Además de esto, pueden producirse reacciones locales en el lugar de administración.

La trombocitopenia de tipo II inducida por la heparina ocurre de forma rara (<1/1.000) pero esta reacción adversa puede volverse grave. Se supone que es una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos específicos. Véanse los detalles a continuación.

Otras reacciones adversas pueden incluir reacciones alérgicas locales o sistémicas.

Lista de efectos adversos:

Los efectos adversos se clasifican según su frecuencia como sigue:
* 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)
* Frecuencia no conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Todas las reacciones derivadas de la experiencia postcomercialización (informes espontáneos y literatura) solamente se basan en una población de pacientes que en su mayoría se desconoce. Por tanto, las incidencias exactas no pueden proporcionarse y se expresan como «Frecuencia no conocida».

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Frecuentes:
Trombocitopenia de tipo I inducida por heparina
Al inicio de la terapia con heparina, trombocitopenia tipo I leve inducida por heparina (recuento de plaquetas de 100.000 a 150.000 por microlitro), sin trombosis. La

trombocitopenia suele producirse en los primeros 5 días de tratamiento y se debe probablemente a un efecto directo sobre las plaquetas.

Frecuencia no conocida:
Eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuencia no conocida:

Parálisis permanente o temporal debida a hematomas subaracnoideos o epidurales tras la anestesia neuroaxial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes:
Alopecia transitoria tras la administración a largo plazo, necrosis cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuencia no conocida:
Osteoporosis (tras la administración a largo plazo de heparina)

Trastornos endocrinos:
Raros:
Hipoaldosteronismo, que tiene como resultado hiperpotasemia y acidosis metabólica, en especial en pacientes con deterioro de la función renal y diabetes mellitus.

Trastornos vasculares:
Muy frecuentes:
Hemorragia
Dependiendo de la dosis, mayor incidencia de sangrado de cualquier órgano o tejido.

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:
Frecuentes:
Reacciones tisulares locales en el sitio de la inyección, como induración, enrojecimiento, cambios de color y hematomas pequeños

Trastornos del sistema inmunitario:
Poco frecuentes:
Reacciones alérgica de todo tipo y gravedad, con diferentes manifestaciones.

Raros:
* Reacciones tóxicas o alérgicas al alcohol bencílico.
* Trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II inducida por heparina)

Muy raros:
* Shock anafiláctico, en especial, en pacientes sensibilizados que habían recibido heparina anteriormente.
* Aparición de trombocitopenia tipo II, con una demora de varias semanas después de finalizada la administración de heparina.

Frecuencia no conocida:
Reacción de hipersensibilidad de tipo IV (p. ej., pápulas eritematosas y placas localizadas en el sitio de inyección) que puede producirse con una latencia de hasta varios meses.

Trastornos hepatobiliares:
Muy frecuentes:
Aumento de las enzimas hepáticas (Aumentos de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT, GPT), gamma glutamiltranspeptidasa, lactato deshidrogenasa y lipasa, dando lugar posiblemente a aumentos en los ácidos grasos libres). Sin embargo, estas reacciones son reversibles.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:
Muy raros:
Priapismo.

Información sobre efectos adversos particulares:
Trombocitopenia tipo II inducida por heparina:
La trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II, HIT II), se caracteriza por recuentos de plaquetas marcadamente inferiores a 100.000 por microlitro o una rápida disminución a menos del 50% del valor inicial, acompañada por trombosis o embolias arteriales o venosas, coagulopatía por consumo, necrosis cutánea en el sitio de la inyección. El efecto anticoagulante de la heparina puede estar reducido.

En pacientes sin hipersensibilidad preexistente a la heparina, la disminución de los recuentos de plaquetas comienza en los casos típicos entre 5 y 14 días después de iniciar la terapia con heparina. En pacientes con anticuerpos existentes contra la heparina, dicha disminución ya puede manifestarse después de unas horas. Cuanto mayor es el grado de traumatismo y de liberación de PF4, más probable era que los pacientes desarrollaren anticuerpos HIT y HIT clínica.

Si aparece una trombocitopenia tipo II, la administración de heparina debe interrumpirse de inmediato. El tratamiento de emergencia depende del tipo y gravedad de los síntomas. Está absolutamente contraindicada la nueva exposición del paciente a la heparina por vía parenteral.

Pacientes que se someten a circulación Extracorporal: Esencialmente, pueden producirse las mismas reacciones farmacológicas adversas que se producen en otros pacientes.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis pueden encontrarse en un riesgo mayor de desarrollar reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Nota:
Los pacientes deben informar a su médico o farmacéutico si notan cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Interacciones:
Aumento del efecto de la heparina:
Los siguientes productos pueden causar un aumento clínicamente significativo del efecto de la heparina, posiblemente asociado con un aumento de la tendencia hemorrágica:

* Inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina, el clopidogrel, el dipiridamol en dosis altas, bloqueadores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa
* Fibrinolíticos
* Otros anticoagulantes (p. ej., los derivados de la cumarina fondaparinux, dabigatrán, otras heparinas o sustancias similares a la heparina),
* Algunos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ketorolaco, diclofenaco por vía intravenosa)
* Penicilina en dosis altas
* Medicamentos citostáticos, excepto la doxorrubicina
* Dextranos

Disminución del efecto de la heparina: El efecto de la heparina puede ser disminuido por:

* Doxorrubicina
* Nitratos: Se ha notificado una actividad reducida de la heparina con la infusión de trinitrato de glicerilo por vía intravenosa
  Influencia de la heparina sobre el efecto de otros principios activos:
* Medicamentos que producen un aumento de la concentración de potasio sérico (p. ej., aliskireno e inhibidores de la ECA) deben administrarse junto con la heparina solamente bajo cuidadosa vigilancia
* Abuso de nicotina:
  La nicotina puede incrementar la eliminación de la heparina, por lo que contrarresta parcialmente el efecto anticoagulante de la misma.

Dosificación y grupo etario:
Determine la dosis de heparina de forma individual para cada paciente:

La posología depende de los valores reales de los parámetros de la coagulación sanguínea, del tipo y del desarrollo de la enfermedad, de la respuesta del paciente a la terapia, del tipo y de la gravedad de las reacciones adversas, así como de la edad y del peso corporal (PC) del paciente.

Deben tenerse en cuenta la sensibilidad variable a la heparina así como un patrón de tolerancia alterado a la heparina en el curso de la terapia.

Posologías recomendadas:
Terapia de la tromboembolia aguda venosa y arterial (inclusive el tratamiento precoz del infarto de miocardio y la angina de pecho inestable)
La dosis terapéutica se debe ajustar de acuerdo con la vigilancia regular de los valores del TTPa.

Bolo	Mantenimiento
80 U.I./kg de PC por vía intravenosa	18 U.I./kg de PC por hora de infusión intravenosa
5.000 U.I. por vía intravenosa*	No menos de 30.000 U.I. al día*
5.000 U.I. por vía intravenosa*	250 U.I./kg de PC dos veces al día por vía subcutánea
333 U.I./kg de PC por vía subcutánea	250 U.I./kg de PC dos veces al día por vía subcutánea

* Recomendaciones posológicas no basadas en el peso indicadas para un paciente con un peso promedio de 70 kg

Terapia de la angina de pecho inestable o en el infarto de miocardio sin elevación de la onda ST:

Bolo	Mantenimiento
60 - 70 U.I./kg de PC (Dosis Máxima de 5.000 U.I.) por vía intravenosa	12 - 15 U.I./kg de PC por hora (Máximo de 1.000 U.I. por hora) de infusión intravenosa

Terapia del infarto de miocardio con elevación de la onda ST con agentes Fibrinolíticos:

Bolo	Mantenimiento
60 U.I./kg de PC (Dosis Máxima de 4.000 U.I.) por vía intravenosa	12 U.I./kg de PC por hora (Máximo de 1.000 U.I. por hora) de infusión intravenosa

Población pediátrica:
Administración por vía intravenosa:

Lactantes y bebés de 1 mes a 1 año de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 U.I./kg de PC	25 U.I./kg de PC por hora; ajustada de acuerdo con el TTPa

Bebés, niños y adolescentes de 1 a 18 años de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 U.I./kg de PC	20 U.I./kg de PC por hora; ajustada de acuerdo con el TTPa

* Administración por inyección subcutánea:Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:250 U.I. /kg de PC dos veces al día, ajustada de acuerdo con el TTPa.

* Profilaxis de la tromboembolia
  Adultos:
  5.000 U.I. por vía subcutánea cada 8 o 12 horas normalmente durante al menos 5 días o hasta el alta si esta ocurre primero.

En pacientes que van a someterse una operación la primera dosis se administra 2 horas antes de comenzar la misma y la profilaxis de la tromboembolia debe continuar durante 2 a 3 semanas tras la cirugía.

Población pediátrica:

* Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:
  100 U.I. /kg de PC (máximo de 5.000 U.I.) dos veces al día mediante inyección subcutánea, ajustada de acuerdo con el TTPa.

* Prevención de la coagulación sanguínea durante el uso de circulación extracorporal (p. ej., máquina corazón-pulmón, hemodiálisis)

* Máquina corazón-pulmón:
  300 a 400 U.I. /kg de PC más dosis adicionales para alcanzar y mantener el tiempo de coagulación activado >480 segundos

* Hemodiálisis:
  50 U.I. /kg de PC en la línea arterial, mantenimiento: 500 a 1.500 U.I. por hora.

Grupos especiales de pacientes:

* Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

Puede ser necesaria la reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.

* Pacientes de avanzada edad:
Los requisitos de dosis de heparina podrían disminuir en las personas de avanzada edad dependiendo de su condición individual (p. ej., función renal).

* Fumadores:
Dependiendo de la cantidad de nicotina presente en el cuerpo, podría ser necesario aumentar las dosis.

* Pacientes obesos:
Los ensayos clínicos sugieren que con el fin de proporcionar suficiente anticoagulante en los pacientes con obesidad mórbida puede ser necesario un aumento en las dosis de heparina. Sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones específicas acerca de la dosis.

* Embarazo:
Profilaxis de la tromboembolia:
Inyecciones subcutáneas dos veces al día con o sin bolo inicial por vía intravenosa.
La dosis debe ajustarse de acuerdo con el TTPa determinado 6 horas después de cada inyección.
El tratamiento continuará durante al menos 6 semanas tras el parto (para una duración total mínima de la terapia de tres meses)

Vía de administración: Intravenosa, Subcutánea
Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro
- Inserto Versión 11/2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica, molecular y biológica completa de su producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar pruebas de inmunogenicidad de heparina asociada a PF4.

Así mismo, la Sala considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información poscomercilización de los países donde se encuentra comercializado el producto de la referencia incluyendo a Colombia.

3.1.3.12. ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 20mg/0,2mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40mg/0,4mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 60mg/0,6mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80mg/0,8mL

Expediente : 20114969
Radicado : 2016130207
Fecha : 15/09/2016
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a 8.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,8 mL

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

1. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado. La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda. (Enoxaparina sódica 20 mg y Enoxaparina sódica 40 mg).

2. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxaparina sódica 60 mg 6.000 UI; Enoxaparina sódica 80 mg)

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar). Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina 80 mg)

4. Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable einfarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxaparina sódica 60 mg; Enoxaparina sódica 80 mg)

5. Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:
1. Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

2. Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo

3. Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica

4. Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.

5. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.

6. Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:
1. No administrar por vía intramuscular.

2. Hemorragias:
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

3. No intercambiar Enoxaparina sódica con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa

específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/ epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter.

Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina.

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

-Insuficiencia renal En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 30 kg/m2) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

-Procedimientos de revascularización coronaria percutánea para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica.

Es importante conseguir la Hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

-Válvulas protésicas cardíacas
El uso de Enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardiacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas el uso de Enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Pruebas de laboratorio:
En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

-Monitorización del recuento de plaquetas Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución.

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test in vitro de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a 1/1.000 a 1/10.000 a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las reacciones adversas postcomercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:
En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada.

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:
Profilaxis en pacientes quirúrgicos:
Muy frecuentes: Hemorragia*.
Raras: Hemorragia retroperitoneal
Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:
Muy frecuentes: Hemorragia*.
Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:
Frecuentes: Hemorragia*.
Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.
Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Profilaxis en pacientes quirúrgicos:
Muy frecuentes: Trombocitosis*.
Frecuentes:
Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.
Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*.
Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q:
Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo:
Frecuentes: Trombocitosis*,

Trombocitopenia.
Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.
Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.
Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes:
Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*
Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias:
Raras: Hipercaliemia.
Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)
** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxaparina sódica después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificacionesespontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico.
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso
Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares
Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el usoconcomitante de Enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático:
Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades.
Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:
- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:
- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:
- Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:
- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
-Anticoagulantes orales y trombolíticos.
-Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:
-Ticlopidina, dipiridamol, sulfinpirazona.

-Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
-Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Interacciones:
Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:
- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:
- Ticlopidina, dipiridamol, sulfinpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa.

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio

Dosificación y Grupo Etario:
Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:

1. En pacientes quirúrgicos: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de Enoxaparina es de 20 mg

(2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de Enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención, la duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

2. En pacientes no quirúrgicos: En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:
– En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o postoperatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxaparina sódica debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con Warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxaparina sódica). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día.

La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con Enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado).
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con Enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:
La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxaparina sódica deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico.

Enoxaparina sódica puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxaparina sódica es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la

última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxaparina sódica.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: La seguridad y la eficacia de la Enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30m/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la Enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:
- Posología estándar:
1,5 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC dos veces al día.
- Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:
- Posología estándar: 1 mg/kg SC dos veces al día
- Insuficiencia renal grave: 1 mg/kg SC una vez al día.

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años:
- Posología estándar: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
- Insuficiencia renal grave: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años
- Posología estándar: 0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).
- Insuficiencia renal grave: 1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

- Posología estándar: 40 mg SC una vez al día
- Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.
- Posología estándar: 20 mg SC una vez al día - Insuficiencia renal grave: 20 mg SC una vez al día.

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.
- Insuficiencia renal leve o moderada Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.
- Anestesia espinal/epidural Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

- Inyección subcutánea: Enoxaparina sódica se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

-Técnica para la inyección subcutánea: La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco.

La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral. La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

- Inyección IV en bolo: Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

- Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo): Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxaparina sódica para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina sódica puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

- Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de Enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

- Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial: Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis
Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar los documentos anunciados sobre inmunogenicidad y perfil de impurezas para el producto de la referencia.

3.1.3.13. VACUNA CONTRA EL SARAMPION Y RUBEOLA VIVA, ATENUADA (LIOFILIZADA)

Expediente : 20114967
Radicado : 2016130192
Fecha : 15/09/2016
Interesado : Silcov SAS
Fabricante : Serum Institute of India Ltd.

Composición:
Cada vial contiene Virus de sarampión y virus de Rubeola

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:
Para la inmunización activa contra el sarampión y rubéola en bebés, niños, adolescentes y adultos jóvenes a riesgo. La inmunización de mujeres adolescentes y adultas no embarazadas está indicada si se observan ciertas precauciones. La vacuna puede ser administrada segura y eficazmente simultáneamente con las vacunas contra DTP, DT, TT, Td, BCG, Polio (OPV e IPV), Haemophilus influenzae tipo b, Hepatitis B, la vacuna contra la fiebre amarilla y suplementos de la Vitamina A.

Contraindicaciones:
Puede ser que los individuos que estén recibiendo corticoesteroides, otras drogas inmunosupresoras o que están recibiendo la radioterapia como tratamiento, no desarrollen una respuesta inmune óptima.

La vacuna no debe ser administrada en condiciones febriles, el embarazo, enfermedades infecciosas agudas, leucemia, anemia severa y otras enfermedades severas del sistema sanguíneo, deterioro severo de la función renal, enfermedades cardiacas descompensadas, después de la administración de gammaglobulinas o transfusiones de sangre o a individuos potencialmente alérgicos a los componentes de la vacuna.

La vacuna puede contener vestigios de neomicina.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides a la neomicina y la historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides a los huevos (hipersensibilidad a huevos), son contraindicaciones absolutas.

Hay informes muy raros de reacciones de hipersensibilidad con la vacunas SRP en personas que son alérgicas a la leche de vaca. Estas personas no deben recibir la vacuna.

La fiebre baja, infecciones respiratorias o diarrea leve y otras enfermedades menores no deben considerarse como contraindicaciones. Es de especial importancia inmunizar a los niños sufriendo de la desnutrición.

La vacuna SR no debe ser administrada en mujeres embarazadas debido al riesgo teratogénico, teórico pero nunca demostrada.

La administración involuntaria de la Vacuna SR durante el embarazo no es una indicación para el aborto. Ya que la vacuna SR es recomendada en adultos, si se está planeando el embarazo, se debe observar un intervalo de un mes después de la Vacunación SR. No ha sido comunicado ningún caso del SCR en cualesquiera mujeres embarazadas que recibieron involuntariamente una vacuna conteniendo la rubéola temprano en el embarazo.

Precauciones y Advertencias:
1. Por favor asegurarse de que la administración de la vacuna es únicamente por la vía subcutánea. En casos muy raros puede ocurrir el shock anafiláctico en individuos susceptibles y para tales casos de urgencia debe estar siempre disponible una inyección de adrenalina 1:1000 para ser inyectada intramuscularmente. En el tratamiento de la anafilaxia severa, la dosis inicial de adrenalina es 0,1 a 0,5 mg (0,1-0,5 ml de inyección de 1:1000) administrada subcutáneamente o intramuscularmente.

2. La dosis única no debe exceder 1 mg (1 ml). Para bebés y niños la dosis recomendada de adrenalina es 0,01 mg/Kg. (0,01 ml/Kg. de 1:1000 inyección de adrenalina). Una dosis única pediátrica no debe exceder 0,5 mg (0,5 ml). Esto ayudará en el tratamiento del shock/reacción anafiláctico de manera eficaz.

3. El elemento más importante en el tratamiento de la anafilaxis severa es el uso inmediato de la adrenalina, lo que puede salvar la vida. Debe ser usada en la primera sospecha de la anafilaxis. Como en el caso del uso de todas las vacunas los vacunados deben ser vigilados por no menos de 30 minutos para la posible ocurrencia de reacciones alérgicas rápidas. También deben ser disponibles el Hidrocortisona y antihistamínicos además de sistemas auxiliares tales como la inhalación de oxígeno.

Reacciones Adversas:
El tipo y la tasa de reacciones adversas severas no son muy diferentes de las reacciones a las vacunas contra el sarampión y rubéola descritas por separado.

La vacuna contra el sarampión puede provocar dentro de 24 horas de la vacunación, dolor leve y sensibilidad en el sitio de la inyección En la mayoría de los casos, esto se resuelve espontáneamente dentro de dos o tres días sin la necesidad de atención médica.

Puede ocurrir la fiebre leve en 5-15% de los vacunados 7 a 12 días erupción después de la vacunación y persiste durante 1-2 días.

La erupción ocurre en aproximadamente 2 % de vacunados, normalmente empezando 7-10 días y permanece 2 días. Los efectos secundarios leves ocurren con menos frecuencia después de la segunda dosis de una vacuna que contiene el sarampión y tienden a manifestarse sólo en personas no protegidas por la primera dosis.

Se ha comunicado casos de encefalitis después de la vacunación contra el sarampión con frecuencia de aproximadamente un caso en un millón de dosis administradas aunque no se haya comprobado una relación causal.

El componente de Rubéola puede comúnmente provocar síntomas en las articulaciones manifestadas en artralgia (25%) y artritis (10%) en mujeres adolescentes y adultas que normalmente persisten entre unos días a 2 semanas. Sin embargo, tales reacciones adversas son muy raras en niños y hombres que reciben la vacuna MMR (0%-3%). Los síntomas típicamente empiezan a manifestarse 1-3 semanas después de la vacunación y tardan de 1 día a 2 semanas. Estas reacciones transitorias parecen ocurrir sólo en personas no-inmunes para quienes la vacuna es muy importante.

La fiebre baja, rash, linfadenopatia, mialgia y la parestesia son los síntomas comunes. La trombocitopenia es rara y ha sido registrada en menos de 1 caso por 30000 dosis administradas. Las reacciones anafilácticas son raras también.

En individuos susceptibles la vacuna puede muy raramente causar reacciones alérgicas como la urticaria, prurito y erupciones cutáneas alérgicas dentro de 24 horas después de la vacunación. La experiencia clínica ha registrado casos excepcionales de reacciones aisladas del SCN. Estas reacciones más serias sin embargo no han sido vinculadas directamente con la vacunación.

Interacciones:
Debido al riesgo de la desactivación, la vacuna contra la rubéola no debe ser administrada dentro de las 6 semanas, y si fuera posible, los 3 meses, de la inyección de inmunoglobulinas o de un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulinas (sangre, plasma). Por esta misma razón no se debe administrar las inmunoglobulinas por dos semanas después de la vacunación.

Los individuos tuberculina-positivos pueden volverse en tuberculina-negativos temporalmente después de la vacunación.

Dosificación y Grupo Etario:
La vacuna debe ser reconstituida únicamente con entero el diluyente provisto (agua estéril para inyecciones) usando jeringa y aguja estériles. Al sacudir suavemente la pastilla seca se disuelve fácilmente.

La vacuna debe ser usada inmediatamente después de la reconstitución. Una dosis única de 0,5 ml debe ser administrada por la inyección profunda subcutánea en el aspecto antero lateral del muslo superior en niños y en el brazo superior en niños mayores. Si no se utiliza la vacuna inmediatamente se la debe guardar en la oscuridad a 2-8ºC por no más de 6 horas. Cualquier frasco que quede abierto al final de la sesión (dentro de seis horas de la reconstitución) debe ser descartado. El sensor de control del frasco de este tipo de vacuna se encuentra adherido a la tapa y debe desecharse al reconstituir la vacuna. El diluyente provisto ha sido formulado especialmente para el uso con la vacuna. Se debe usar únicamente este diluyente para reconstituir la vacuna. No utilizar otros diluyentes de otros tipos de vacunas o diluyentes para la vacuna MR, fabricados por otros fabricantes.

El Agua para inyecciones no debe ser usada para este propósito. El uso de un diluyente incorrecto puede resultar en daños a la vacuna y/o reacciones severas en las personas recibiendo la vacuna. El diluyente no debe ser congelado pero se lo debe mantener frío. Prestar especial atención a las contraindicaciones listadas. El diluyente y la vacuna reconstituida deben examinarse visualmente para averiguar cualquier materia particulada y /o variación de aspectos físicos antes de la administración. En caso de que se observa uno u otro, desechar el diluyente o la vacuna reconstituida.

Vía de Administración: Inyección profunda subcutánea
Condición de Venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documetación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar:

1. **con respecto al primero de los estudios clínicos allegados (estudio de inmunogenicidad y reactogenicidad en niñas prepuberes y adolescentes en la India folio 437 y siguientes del dossier completo) aclarar la información allegada ya que no se encuentra claro el cambio en los niveles IgG e IgM.**
2. **Presentar un informe sobre el perfil de seguridad de esta vacuna comparada con otra comercializada puesto que se observan importantes efectos adversos como síndrome de Guillain-Barré, encefalitis y artritis entre otros**
3. **Soportar con información clínica, lo grupos etarios propuestos particularmente en lo referente a menores de cuatro años.**
4. **Anexar certificado de comercialización en el país de origen**
5. **Cerificar que las campañas de vacunación realizadas fueron con su producto.**

3.1.3.14. ENOXALOW

Expediente : 20007984
Radicado : 2015113723
Fecha : 02/03/2016
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general

- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.
Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.
En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.
Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.
Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada,

no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.
Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Asi como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinalcon el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongadao permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo esta aunmentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatoriosno esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow® asi como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para tromboprofilaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.
La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.

- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:
- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetorolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidrogel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIa.
En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos
1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaidas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.
La posología de Enoxalow® (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición:

edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardiaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

Administración por vía subcutánea
Pacientes quirúrgicos:
- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow® (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalow® (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.
La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.
Pacientes clínicos:
La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulación total del paciente, por un período máximo de 14 días.

2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis
Administración por vía intravenosa:
La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparición de anillos de fibrina o de una sesión más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow® (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalow® (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.
La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow® (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:
Ancianos:
No es necesario realizar un ajuste posológico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la función renal.

Niños:
Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Insuficiencia renal:
Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una cez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.
Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:
Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado preseta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
-Inserto versión 7000183-03

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

3.1.3.15. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025
Radicado : 2015123605
Fecha : 01/03/2016
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicilico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.
El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

• General: Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

• Hemorragias: Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.

• Hemorragias en ancianos: Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.

• Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.

•Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

• Peso corporal: En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.

• Trombocitopenia inducida por heparina: Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

• Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento
en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

• Anestesia espinal y/o epidural: Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser

demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

• Procedimiento de resvacularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

• Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.

• Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

• Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

• Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.

• Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quisticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

• Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

• Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primerainyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.
Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o

30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con
40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

• Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:
La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

• Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

• Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

• Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:
La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una
Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

• Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina ² 30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye

de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

• Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica
-Inserto radicado bajo el número de la referencia

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

3.1.3.16. CLENOX ®

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050
Radicado : 2015029532 / 2015146620
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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011054, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.10., En el sentido de solicitar un plazo de 5 meses atendiendo las siguientes consideraciones:

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comsion Revisora SEMPB.

- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.

- Allegan los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.

- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.

- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

Por último, el estudio de Bioequivalencia presentado no fue tenido en cuenta para soportar un requisito nuevo que fue exigido en Acta No. 14 de 2014; por el contrario fue creado un nuevo requisito para la renovación de un registro sanitario ya existente desde hace 10 años y comercializado por igual tiempo. Por lo anterior, solicitan que sean armonizados los requisitos para registro y renovación de este tipo de productos por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

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

3.1.3.17. PUREGON® 600 UI /0.72 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19929481
Radicado : 2014140159
Fecha : 28/10/2014
Fecha CRC :24/08/2016
Interesado : MSD COLOMBIA S.A.S

Composición : Cada cartucho contiene 700U.I./0.840 mL de folitropina beta equivalente a 600 U.I. /0.72 mL

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de intracitoplasmática espermatozoides (ICSI). En el hombre: espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismohipogonadotrópico.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios, no relacionados con la enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumoresfibroides del útero, incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

El grupo de registros sanitarios de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar sobre la inclusión de la especificación para la impureza (RRT 0,86) en el principio activo Folitropina Beta; toda vez que dentro del estudio realizado a la molécula se determinó que una de las mayores rutas de degradación corresponde a la oxidación. Que dentro del cromatograma obtenido a partir de los productos de oxidación, se pudo establecer que la impureza RRT 0,86 no es generada por el proceso oxidativo, sino que tiene otra naturaleza siendo un homodimero de la subunidad alfa de FSH el cual está unido por almenos un puente bisulfuro.

Por otra parte dentro de la información allegada, el interesado indica que se realizaron estudios de seguridad clínica para la evaluación de dicha impureza (estudios clínicos y toxicológicos) en al menos 23 lotes fabricados desde el año 1996 - 2007. Estos estudios son mencionados dentro de la documentación pero no fueron allegados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación solicitada no afecta la seguridad y eficacia del producto final (Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.3.10.)

3.1.3.18. BLASTOFERON 22 µg/vial
BLASTOFERON 44 µg//vial

Expediente : 20100713
Radicado : 2015139624
Fecha : 20/06/2016
Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
Fabricante : Biosidus S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene:

Interferón beta 1a 22 µg (6 M UI)
Interferón beta 1a 22 µg 44 µg (12 M UI)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Blastoferon® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas de esclerosis múltiple con recaídas para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas

y demorar la progresión de la discapacidad física. No se ha establecido la eficacia del Blastoferon® en la esclerosis múltiple progresiva crónica.

Contraindicaciones: Blastoferon® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana, o a cualquier otro componente de la formulación.

Asimismo, está contraindicado en pacientes con depresión severa crónica y/o tendencias suicidas.

El inicio del tratamiento con Blastoferon® está contraindicado en pacientes embarazadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Depresión:

El Interferón beta 1a deberá ser administrado con precaución en pacientes con depresión, una condición común en pacientes con esclerosis múltiple. Se han informado episodios de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio con mayor frecuencia en pacientes que reciben preparados que contienen interferón, incluyendo el Interferón beta 1a. Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente al médico tratante cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Blastoferon® en caso que un paciente desarrolle un estado depresivo.

Daño hepático:

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática fulminante que demandó trasplante de hígado en un paciente que inició tratamiento con Interferón beta 1b que recibía en forma simultánea una medicación potencialmente hepatotóxica. Se ha reportado la disfunción hepática sintomática, que se presenta inicialmente bajo la forma de ictericia, como una complicación extremadamente poco frecuente del uso del Interferón beta 1a. La elevación asintomática de transaminasas hepáticas (particularmente ALT sérica) es común en pacientes que reciben tratamiento con interferón. El tratamiento con Interferón beta 1a debe iniciarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, ALT sérica aumentada (>2,5 veces el límite superior normal), o historia de enfermedad hepática significativa. Deberá considerarse una reducción de dosis si la ALT aumenta por encima de cinco veces el límite superior del valor normal. La dosis puede ser gradualmente re-escalada al normalizarse los niveles enzimáticos. Deberá interrumpirse el tratamiento con Blastoferon® si aparecen síntomas como ictericia u otro síntoma clínico de disfunción hepática.

Anafilaxis:

Se ha reportado la anafilaxis como una complicación poco frecuente asociada al uso del Interferón beta 1a. Otras reacciones alérgicas incluyeron *rash* cutáneo y urticaria, y han sido de leves a severas sin poder establecerse una relación clara con respecto a la dosis o duración del tratamiento. Luego del uso prolongado, se han producido varias reacciones alérgicas, algunas graves.

Albúmina humana:

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de la sangre. En base a un relevamiento efectivo de los donantes, y del proceso de fabricación del producto, la presencia de albúmina trae aparejado un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de contraer la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CDJ para la albúmina empleada en este producto.

Precauciones:

Generales:

Deberán tomarse precauciones cuando se administre Blastoferon® a pacientes con historia previa de convulsiones. Se han asociado episodios de convulsiones con el uso de los Interferones beta. No se ha establecido una relación entre episodios convulsivos y el uso de Blastoferon ®. Algunos pacientes en tratamiento con interferón beta 1a han desarrollado leucopenia o agravamiento de anormalidades tiroideas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves más frecuentemente comunicadas para los pacientes en tratamiento con Interferón beta 1a fueron los trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión e ideación suicida o intento de suicidio. La incidencia de depresión de cualquier gravedad en ambos grupos (los tratados con Interferón beta 1a y en el grupo placebo) fue de aproximadamente 25%. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron molestias en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (cefalea, fatiga, fiebre, rigidez, dolor en el pecho, dolor de espalda, mialgias), dolor abdominal, depresión, elevación de enzimas hepáticas y anormalidades hematológicas. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que dieron lugar a intervención clínica (ej., interrupción en la administración de Interferón beta 1a, ajuste de dosis, o necesidad de medicación concomitante para tratar los síntomas de la reacción adversa) fueron dolor o lesión en el sitio de inyección, síntomas del tipo gripal, depresión y elevación de enzimas hepáticas.

En un estudio de tratamiento durante 2 años con interferón beta 1a, el mismo principio activo de Blastoferon, se detectaron lesiones descriptas como necrosis en el sitio de inyección (1% con 22 µg 3 veces por semana y 3 % con 44 µg 3 veces por semana). Éstas presentaron una respuesta apropiada a tratamiento médico; 1 caso fue tratado con la interrupción transitoria del Interferón beta 1a, en tanto que los restantes continuaron sin modificación.

La tasa y descripción de las reacciones adversas asociadas con el Interferón beta 1a en pacientes con esclerosis múltiple recaída-remisión se han obtenido a partir de dos estudios publicados: uno controlado con placebo (n= 560) y otro controlado con interferón beta 1b (n= 339) y de fuentes como el Formulario Nacional Británico (BNF). La mayoría de la población estudiada eran mujeres de raza blanca, entre 18 y 55 años. Estas tasas no son comparables en forma directa con las obtenidas en otros ensayos en esclerosis múltiple y pueden no ser representativas de lo observable en la práctica asistencial.

En esos ensayos se detectó la presencia de manifestaciones de tipo gripal y cefalea en más de la mitad de los pacientes, cansancio en alrededor del 40% de los pacientes y fiebre en casi el 30%; estas manifestaciones disminuyen durante el tratamiento. El evento más común fue la producción de irritación local en el sitio de inyección, que a lo largo de la duración de los estudios aparecieron en algún momento en alrededor del 90% de los casos. Entre un cuarto y un quinto de los pacientes tuvieron alguna anomalía en las pruebas de función hepática, como aumento de transaminasas. El BNF (septiembre de 2004) recomienda evitar el empleo de interferón beta en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Otras reacciones incluyen hipersensibilidad, con formación de anticuerpos (ver luego), *rash* cutáneo, y, raramente, anafilaxia y urticaria, en ocasiones náuseas y vómitos, y disfunción tiroidea. Se ha registrado disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas, y más raramente, anemia. Algunos pacientes en los ensayos clínicos mencionados presentaron somnolencia; por su parte el BNF menciona cambios en la personalidad y el humor, confusión y convulsiones, y en algunos casos, ideación e intentos suicidas.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, como angina, falla cardíaca congestiva o arritmia, deben ser rigurosamente monitoreados durante el inicio de la terapia con Interferón beta 1a.

El síndrome pseudogripal podria ser experimentado con mayor molestia en pacientes cardíacos tratados con Interferón beta 1a.

Microangiopatía trombótica (MAT): Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos con interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis

de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente Blastoferón.

Interacciones:

No se han efectuado estudios formales de interacción de medicamentos con Blastoferon®. Debido al potencial del Interferón beta 1a para causar neutropenia y linfopenia, deberá realizarse un adecuado control de los pacientes en tratamiento con Blastoferon® en combinación con agentes mielosupresores

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Blastoferon® es de 44 µg por inyección subcutánea tres veces por semana. De ser posible, Blastoferon® deberá administrarse a la misma hora (preferentemente a última hora de la tarde o noche) en los mismos tres días de la semana (ej. Lunes, Miércoles y Viernes), debiendo transcurrir un lapso de al menos 48 horas entre aplicaciones. Generalmente, los pacientes deben comenzar con una dosis de 8,8 µg subcutánea 3 veces por semana y aumentar paulatinamente en un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 44 µg 3 veces por semana. Luego de la administración de cada dosis, el producto residual de la jeringa deberá descartarse en forma segura y adecuada.

En base a los ensayos mencionados, se propone iniciar el tratamiento con una dosis de 8,8 µg (0,2 mL de Blastoferon® 22 µg), tres veces por semana durante 2 semanas, aumentando luego a 22 µg (0,5 ml de Blastoferon® 22 µg) tres veces por semana durante las dos semanas siguientes y alcanzando la dosis plena de 44 µg (0,5 ml de Blastoferon® 44 µg) tres veces por semana a partir de la quinta semana.

En caso de producirse leucopenia o alteración de la función hepática determinada por pruebas de laboratorio, puede ser necesaria una reducción de dosis del 20 al 50% hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Blastoferon® deberá usarse bajo la supervisión de un médico. Se recomienda que los médicos o personal médico calificado entrenen a los pacientes sobre la técnica adecuada de autoinyección subcutánea usando la jeringa prellenada. Deberá advertirse a los pacientes que roten los sitios de inyección subcutánea. El uso concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a disminuir los síntomas de tipo gripal durante los días de tratamiento. Antes de ser administrado, deberá efectuarse una inspección visual de Blastoferon® para comprobar la ausencia de partículas visibles o eventual decoloración.

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. 2016003448 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2015139624

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene:

Interferón beta 1a 22 µg (6 M UI)
Interferón beta 1a 22 µg 44 µg (12 M UI)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Blastoferon® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas de esclerosis múltiple con recaídas para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y demorar la progresión de la discapacidad física. No se ha establecido la eficacia del Blastoferon® en la esclerosis múltiple progresiva crónica.

Contraindicaciones: Blastoferon® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana, o a cualquier otro componente de la formulación.

Asimismo, está contraindicado en pacientes con depresión severa crónica y/o tendencias suicidas.

El inicio del tratamiento con Blastoferon® está contraindicado en pacientes embarazadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Depresión:

El Interferón beta 1a deberá ser administrado con precaución en pacientes con depresión, una condición común en pacientes con esclerosis múltiple. Se han informado episodios de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio con mayor frecuencia en pacientes que reciben preparados que contienen interferón, incluyendo el Interferón beta 1a. Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente al médico tratante cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Blastoferon® en caso que un paciente desarrolle un estado depresivo.

Daño hepático:

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática fulminante que demandó trasplante de hígado en un paciente que inició tratamiento con Interferón beta 1b que recibía en forma simultánea una medicación potencialmente hepatotóxica. Se ha reportado la disfunción hepática sintomática, que se presenta inicialmente bajo la forma de ictericia, como una complicación extremadamente poco frecuente del uso del Interferón beta 1a. La elevación asintomática de transaminasas hepáticas (particularmente ALT sérica) es común en pacientes que reciben tratamiento con interferón. El tratamiento con Interferón beta 1a debe iniciarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, ALT sérica aumentada (>2,5 veces el límite superior normal), o historia de enfermedad hepática significativa. Deberá considerarse una reducción de dosis si la ALT aumenta por encima de cinco veces el límite superior del valor normal. La dosis puede ser gradualmente re-escalada al normalizarse los niveles enzimáticos. Deberá interrumpirse el tratamiento con Blastoferon® si aparecen síntomas como ictericia u otro síntoma clínico de disfunción hepática.

Anafilaxis:

Se ha reportado la anafilaxis como una complicación poco frecuente asociada al uso del Interferón beta 1a. Otras reacciones alérgicas incluyeron *rash* cutáneo y urticaria, y han sido de leves a severas sin poder establecerse una relación clara con respecto a la dosis o duración del tratamiento. Luego del uso prolongado, se han producido varias reacciones alérgicas, algunas graves.

Albúmina humana:

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de la sangre. En base a un relevamiento efectivo de los donantes, y del proceso de fabricación del producto, la presencia de albúmina trae aparejado un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de contraer la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CDJ para la albúmina empleada en este producto.

Precauciones:

Generales:

Deberán tomarse precauciones cuando se administre Blastoferon® a pacientes con historia previa de convulsiones. Se han asociado episodios de convulsiones con el uso de los Interferones beta. No se ha establecido una relación entre episodios convulsivos y el uso de Blastoferon ®. Algunos pacientes en tratamiento con interferón beta 1a han desarrollado leucopenia o agravamiento de anormalidades tiroideas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves más frecuentemente comunicadas para los pacientes en tratamiento con Interferón beta 1a fueron los trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión e ideación suicida o intento de suicidio. La incidencia de depresión de cualquier gravedad en ambos grupos (los tratados con Interferón beta 1a y en el grupo placebo) fue de aproximadamente 25%. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron molestias en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (cefalea, fatiga, fiebre, rigidez, dolor en el pecho, dolor de espalda, mialgias), dolor abdominal, depresión, elevación de enzimas hepáticas y anormalidades hematológicas. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que dieron lugar a intervención clínica (ej., interrupción en la administración de Interferón beta 1a, ajuste de dosis, o necesidad de medicación concomitante para tratar los síntomas de la reacción adversa) fueron dolor o lesión en el sitio de inyección, síntomas del tipo gripal, depresión y elevación de enzimas hepáticas.

En un estudio de tratamiento durante 2 años con interferón beta 1a, el mismo principio activo de Blastoferon, se detectaron lesiones descriptas como necrosis en el sitio de inyección (1% con 22 µg 3 veces por semana y 3 % con 44 µg 3 veces por semana). Éstas presentaron una respuesta apropiada a tratamiento médico; 1 caso fue tratado con la interrupción transitoria del Interferón beta 1a, en tanto que los restantes continuaron sin modificación.
La tasa y descripción de las reacciones adversas asociadas con el Interferón beta 1a en pacientes con esclerosis múltiple recaída-remisión se han obtenido a partir

de dos estudios publicados: uno controlado con placebo (n= 560) y otro controlado con interferón beta 1b (n= 339) y de fuentes como el Formulario Nacional Británico (BNF). La mayoría de la población estudiada eran mujeres de raza blanca, entre 18 y 55 años. Estas tasas no son comparables en forma directa con las obtenidas en otros ensayos en esclerosis múltiple y pueden no ser representativas de lo observable en la práctica asistencial.

En esos ensayos se detectó la presencia de manifestaciones de tipo gripal y cefalea en más de la mitad de los pacientes, cansancio en alrededor del 40% de los pacientes y fiebre en casi el 30%; estas manifestaciones disminuyen durante el tratamiento. El evento más común fue la producción de irritación local en el sitio de inyección, que a lo largo de la duración de los estudios aparecieron en algún momento en alrededor del 90% de los casos. Entre un cuarto y un quinto de los pacientes tuvieron alguna anomalía en las pruebas de función hepática, como aumento de transaminasas. El BNF (septiembre de 2004) recomienda evitar el empleo de interferón beta en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Otras reacciones incluyen hipersensibilidad, con formación de anticuerpos (ver luego), *rash* cutáneo, y, raramente, anafilaxia y urticaria, en ocasiones náuseas y vómitos, y disfunción tiroidea. Se ha registrado disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas, y más raramente, anemia. Algunos pacientes en los ensayos clínicos mencionados presentaron somnolencia; por su parte el BNF menciona cambios en la personalidad y el humor, confusión y convulsiones, y en algunos casos, ideación e intentos suicidas.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, como angina, falla cardíaca congestiva o arritmia, deben ser rigurosamente monitoreados durante el inicio de la terapia con Interferón beta 1a.

El síndrome pseudogripal podria ser experimentado con mayor molestia en pacientes cardíacos tratados con Interferón beta 1a.

Microangiopatía trombótica (MAT): Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos con interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente Blastoferón.

Interacciones:

No se han efectuado estudios formales de interacción de medicamentos con Blastoferon®. Debido al potencial del Interferón beta 1a para causar neutropenia y linfopenia, deberá realizarse un adecuado control de los pacientes en tratamiento con Blastoferon® en combinación con agentes mielosupresores

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Blastoferon® es de 44 µg por inyección subcutánea tres veces por semana. De ser posible, Blastoferon® deberá administrarse a la misma hora (preferentemente a última hora de la tarde o noche) en los mismos tres días de la semana (ej. Lunes, Miércoles y Viernes), debiendo transcurrir un lapso de al menos 48 horas entre aplicaciones. Generalmente, los pacientes deben comenzar con una dosis de 8,8 µg subcutánea 3 veces por semana y aumentar paulatinamente en un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 44 µg 3 veces por semana. Luego de la administración de cada dosis, el producto residual de la jeringa deberá descartarse en forma segura y adecuada.

En base a los ensayos mencionados, se propone iniciar el tratamiento con una dosis de 8,8 µg (0,2 mL de Blastoferon® 22 µg), tres veces por semana durante 2 semanas, aumentando luego a 22 µg (0,5 ml de Blastoferon® 22 µg) tres veces por semana durante las dos semanas siguientes y alcanzando la dosis plena de 44 µg (0,5 ml de Blastoferon® 44 µg) tres veces por semana a partir de la quinta semana.

En caso de producirse leucopenia o alteración de la función hepática determinada por pruebas de laboratorio, puede ser necesaria una reducción de dosis del 20 al 50% hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Blastoferon® deberá usarse bajo la supervisión de un médico. Se recomienda que los médicos o personal médico calificado entrenen a los pacientes sobre la técnica adecuada de autoinyección subcutánea usando la jeringa prellenada. Deberá advertirse a los pacientes que roten los sitios de inyección subcutánea. El uso concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a disminuir los síntomas de tipo gripal durante los días de tratamiento. Antes de ser administrado, deberá efectuarse una inspección visual de Blastoferon® para comprobar la ausencia de partículas visibles o eventual decoloración.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N100

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2015139624

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo junto con el Registro Sanitario que permita hacer un seguimiento poscomercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad.

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.

3.1.3.19. INSULEX R 100 UI/mL (INSULINA HUMANA)

Expediente : 20013207
Radicado : 2016006682
Fecha : 11/07/2016
Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. DE C.V.

Composición: Insulina humana 100.000 UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino-dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulinodependientes; La insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como en el control de la glucosa durante el embarazo.

Este tipo de insulina puede ser utilizado de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Se contraindica en cualquier tipo de insulina en estado de hipoglucemia.

Precauciones y advertencias: Los requerimientos de insulina pueden ser alterados por diversos factores tales como presencia de infección, tensión emocional, trauma quirúrgico o accidental, pubertad, embarazo e insuficiencia renal o hepática.

De la misma manera puede ser necesario ajustar la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o si modifican su hábito dietético.

Algunos pacientes al cambiar de insulina de origen animal a insulina pueden requerir que sea reducida la dosis como prevención de una posible hipoglicemia. Generalmente se considera, que si la dosis por día es menor a las 40 unidades el paciente deberá ser hospitalizado para realizar la transferencia a otras insulinas.

Reacciones adversas: Los efectos adversos que pueden presentarse, aunque en forma aislada son: alergia local, lipodistrofia, resistencia a la insulina y reacciones de hipersensibilidad.

En algunos casos, el paciente puede presentar hipoglicemia al cambiar de una insulina de origen animal a la insulina humana, por lo que se requiere vigilancia estricta al efectuar el cambio.

Interacciones: Medicamentos tales como los anticonceptivos orales, corticoesteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

Puede llegar a requerirse una disminución en la dosis de insulina cuando el paciente recibe medicamentos como hipoglucemiantes orales, salicilatos, antibióticos del tipo de las sulfamidas, bloqueadores beta-adrenérgicos y algunos antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario: Se determina la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Vía de administración: Vía 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 concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para seguir con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene insulina humana 100.000 UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino-dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulinodependientes; La insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como en el control de la glucosa durante el embarazo.

Este tipo de insulina puede ser utilizado de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Se contraindica en cualquier tipo de insulina en estado de hipoglucemia.

Precauciones y advertencias: Los requerimientos de insulina pueden ser alterados por diversos factores tales como presencia de infección, tensión emocional, trauma quirúrgico o accidental, pubertad, embarazo e insuficiencia renal o hepática.

De la misma manera puede ser necesario ajustar la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o si modifican su hábito dietético.

Algunos pacientes al cambiar de insulina de origen animal a insulina pueden requerir que sea reducida la dosis como prevención de una posible hipoglicemia. Generalmente se considera, que si la dosis por día es menor a las 40 unidades el paciente deberá ser hospitalizado para realizar la transferencia a otras insulinas.

Reacciones adversas: Los efectos adversos que pueden presentarse, aunque en forma aislada son: alergia local, lipodistrofia, resistencia a la insulina y reacciones de hipersensibilidad.

En algunos casos, el paciente puede presentar hipoglicemia al cambiar de una insulina de origen animal a la insulina humana, por lo que se requiere vigilancia estricta al efectuar el cambio.

Interacciones: Medicamentos tales como los anticonceptivos orales, corticoesteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

Puede llegar a requerirse una disminución en la dosis de insulina cuando el paciente recibe medicamentos como hipoglucemiantes orales, salicilatos, antibióticos del tipo de las sulfamidas, bloqueadores beta-adrenérgicos y algunos antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario: Se determina la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Vía de administración: Vía subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo junto con el Registro Sanitario que permita hacer un seguimiento poscomercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad. Adicionalmente, la Sala queda a la espera de la información correspondiente a inmunogenicidad que se encuentra programada iniciar a finales del 2016.

3.1.3.20. HAEMATE® P 1000UIPOLVO LIOFILIZADO
HAEMATE® P 500UI POLVO LIOFILIZADO
HAEMATE® P 250UI POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 20112749
Radicado : 2016103338
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Biotoscana S.A
Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición:

HAEMATE® P 1000UI
Factor de coagulación humano VIII 1000UI
Factor de Von Wildebrand 2400UI

HAEMATE® P 500UI
Factor de coagulación humano VIII 500UI
Factor de Von Wildebrand 2000UI

HAEMATE® P 250UI
Factor de coagulación humano VIII 250UI
Factor de Von Wildebrand 600UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Enfermedad de Von Willebrand (VWD): Profilaxis y tratamiento de una hemorragia o sangrado quirúrgico cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII): Profilaxis y tratamiento de las hemorragias. Este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al factor VIII.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a los componentes

Advertencias y Precauciones: Cuando se utiliza un producto que contiene el factor de Von Willebrand, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que un tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En pacientes que reciban productos con FVW que contienen FVIII, es necesario supervisar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles plasmáticos excesivos de forma sostenida, lo que podría aumentar el riesgo de efectos trombóticos, y es necesario evaluar medidas antitrombóticas

Precauciones y Advertencias:
Seguridad Frente al Virus:
Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se ponen en marcha una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre ellas se incluyen:

* Una selección minuciosa de los donadores de sangre y plasma para estar seguros de que se excluyen los sujetos con riesgo de ser portadores de infecciones
* El estudio de cada donación y de cada mezcla de plasma en busca de signos de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen algunos pasos en el proceso de producción de la sangre o el plasma que inactivan o eliminan los virus.

Pese a estas medidas, cuando se administran medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humano no es posible descartar totalmente la transmisión de infecciones.
Lo mismo sucede en el caso de cualquier virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.
Las medidas aplicadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el

virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (inflamación del hígado).
Estas medidas pueden ser insuficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19.

La infección por el parvovirus B19 puede ser grave:
* En mujeres embarazadas (infección del niño no nacido)
* En sujetos con depresión del sistema inmunitario o con aumento de la producción de eritrocitos debido a algunos tipos de anemia (p. ej., anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendar la vacunación contra la hepatitis A y B si usted recibe regular o repetidamente productos derivados del plasma humano.
Se recomienda encarecidamente que su médico anote la fecha de administración, el número de lotey el volumen inyectado cada vez que se administre Haemate P 250/500/1000.

Embarazo y lactancia:
* Si está embarazada o dando el pecho, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.
* Dada la rareza de la aparición de la hemofilia A en las mujeres, no hay experiencia en el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.

* En el caso de la enfermedad de von Willebrand, las mujeres resultan incluso más afectadas que los hombres debido a riesgos de hemorragia adicionalescomo la menstruación, el embarazo, el trabajo de parto, el alumbramiento y las complicaciones ginecológicas.
* De acuerdo con la experiencia postcomercialización,puede recomendarse la terapia sustitutiva con FVW para la prevención y el tratamiento de las hemorragias agudas. No existen estudios clínicos sobre la terapia sustitutiva con FVW en mujeres embarazadas o en fase de lactancia.
* Durante el embarazo y la lactancia, Haemate P 250/500/1000 debe administrar sólo si está claramente indicado.

Conducción y uso de máquinas:
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Haemate P 250/500/1000:
Haemate P 250/500/1000 contiene hasta 35 mg de sodio por 500 UI. Usted debe tener en cuenta este aspecto si debe controlar la ingestión de sodio.

Reacciones Adversas:
Al igual que todos los medicamentos, Haemate P 250/500/1000 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En muy raras ocasiones (menos de 1 de cada 10.000 pacientes), se han observado los siguientes efectos adversos:

* Una reacción alérgica súbita (que se manifiesta como angioedema, sensación de quemazón y de pinchazos en el lugar de la perfusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueos, vómitos, sibilancias), que en algunos casos progresa a un estado grave de anafilaxia (incluido el shock).
* Aumento de la temperatura corporal (fiebre).

Enfermedad de von Willebrand:
* En muy raras ocasiones, existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis), especialmente en los pacientes con factores de riesgo conocidos.
* En los pacientes tratados con productos que contienen FVW, unas concentraciones plasmáticas excesivas de FVIII:C de forma sostenida pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos.

Los pacientes EVW pueden desarrollar muy raramente inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el FVW. Esto ocurre sobre todo en los pacientes con una forma específica de enfermedad de von Willebrand, el llamado tipo 3.

Estos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer concomitantemente con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que sufran reacciones anafilácticas deben evaluarse en busca de la presencia de un inhibidor. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Hemofilia A:
*Pueden desarrollarse muy raramente inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor VIII. De producirse tales inhibidores, la situación se manifestará como una respuesta clínica insuficiente que llevará a sangrados continuos. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.
*La experiencia obtenida en ensayos clínicos sobre Haemate P 250/500/1000 en pacientes sin ningún tratamiento previo es muy limitada.

Por consiguiente,no es posible proporcionar cifras válidas sobre la incidencia de inhibidores específicos de importancia clínica.

Interacciones:
* Uso de otros medicamentos:

* Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.
* Haemate P 250/500/1000 no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes.

Dosificación y Grupo Etario:
El tratamiento debe empezar y estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de trastornos.

Dosis:
La cantidad de factor de von Willebrand y de factor VIII que necesite y la duración del tratamiento dependerán de varios factores, como el peso corporal, la gravedad de la enfermedad, lalocalización e intensidad de la hemorragia o la necesidad de prevenir la hemorragia durante una operación o estudio

Si le han prescrito Haemate P 250/500/1000 para su administración en su domicilio, su médico comprobará que le enseñan cómo ponerse la inyección y cuánto debe usar.
Siga las instrucciones de su médico o de la enfermera del centro de hemofilia.

Vía de Administración: Intravenosa

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

-Evaluación Farmacológica

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

Composición:

HAEMATE® P 1000UI
Factor de coagulación humano VIII 1000UI
Factor de Von Wildebrand 2400UI

HAEMATE® P 500UI
Factor de coagulación humano VIII 500UI
Factor de Von Wildebrand 2000UI

HAEMATE® P 250UI
Factor de coagulación humano VIII 250UI
Factor de Von Wildebrand 600UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Enfermedad de Von Willebrand (VWD): Profilaxis y tratamiento de una hemorragia o sangrado quirúrgico cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII): Profilaxis y tratamiento de las hemorragias. Este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al factor VIII.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a los componentes

Advertencias y Precauciones: Cuando se utiliza un producto que contiene el factor de Von Willebrand, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que un tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En pacientes que reciban productos con FVW que contienen FVIII, es necesario supervisar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles plasmáticos excesivos de forma sostenida, lo que podría aumentar el riesgo de efectos trombóticos, y es necesario evaluar medidas antitrombóticas

Precauciones y Advertencias:
Seguridad Frente al Virus:
Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se ponen en marcha una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre ellas se incluyen:

* **Una selección minuciosa de los donadores de sangre y plasma para estar seguros de que se excluyen los sujetos con riesgo de ser portadores de infecciones**
* **El estudio de cada donación y de cada mezcla de plasma en busca de signos de virus o infecciones.**

Los fabricantes de estos productos también incluyen algunos pasos en el proceso de producción de la sangre o el plasma que inactivan o eliminan los virus.

Pese a estas medidas, cuando se administran medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humano no es posible descartar totalmente la transmisión de infecciones.
Lo mismo sucede en el caso de cualquier virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.
Las medidas aplicadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (inflamación del hígado).
Estas medidas pueden ser insuficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19.

La infección por el parvovirus B19 puede ser grave:
* **En mujeres embarazadas (infección del niño no nacido)**
* **En sujetos con depresión del sistema inmunitario o con aumento de la producción de eritrocitos debido a algunos tipos de anemia (p. ej., anemia drepanocítica o anemia hemolítica).**

Su médico puede recomendar la vacunación contra la hepatitis A y B si usted recibe regular o repetidamente productos derivados del plasma humano.
Se recomienda encarecidamente que su médico anote la fecha de administración, el número de lotey el volumen inyectado cada vez que se administre Haemate P 250/500/1000.

Embarazo y lactancia:
* **Si está embarazada o dando el pecho, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.**
* **Dada la rareza de la aparición de la hemofilia A en las mujeres, no hay experiencia en el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.**

* **En el caso de la enfermedad de von Willebrand, las mujeres resultan incluso más afectadas que los hombres debido a riesgos de hemorragia adicionalescomo la menstruación, el embarazo, el trabajo de parto, el alumbramiento y las complicaciones ginecológicas.**
* **De acuerdo con la experiencia postcomercialización,puede recomendarse la terapia sustitutiva con FVW para la prevención y el tratamiento de las hemorragias agudas. No existen estudios clínicos sobre la terapia sustitutiva con FVW en mujeres embarazadas o en fase de lactancia.**
* **Durante el embarazo y la lactancia, Haemate P 250/500/1000 debe administrar sólo si está claramente indicado.**

Conducción y uso de máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Haemate P 250/500/1000:
Haemate P 250/500/1000 contiene hasta 35 mg de sodio por 500 UI. Usted debe tener en cuenta este aspecto si debe controlar la ingestión de sodio.

Reacciones Adversas:
Al igual que todos los medicamentos, Haemate P 250/500/1000 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En muy raras ocasiones (menos de 1 de cada 10.000 pacientes), se han observado los siguientes efectos adversos:

* **Una reacción alérgica súbita (que se manifiesta como angioedema, sensación de quemazón y de pinchazos en el lugar de la perfusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueos, vómitos, sibilancias), que en algunos casos progresa a un estado grave de anafilaxia (incluido el shock).**
* **Aumento de la temperatura corporal (fiebre).**

Enfermedad de von Willebrand:
* **En muy raras ocasiones, existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis), especialmente en los pacientes con factores de riesgo conocidos.**
* **En los pacientes tratados con productos que contienen FVW, unas concentraciones plasmáticas excesivas de FVIII:C de forma sostenida pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos.**

Los pacientes EVW pueden desarrollar muy raramente inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el FVW. Esto ocurre sobre todo en los pacientes con una forma específica de enfermedad de von Willebrand, el llamado tipo 3.

Estos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer concomitantemente con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que sufran reacciones anafilácticas deben evaluarse en busca de la presencia de un inhibidor. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Hemofilia A:

***Pueden desarrollarse muy raramente inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor VIII. De producirse tales inhibidores, la situación se manifestará como una respuesta clínica insuficiente que llevará a sangrados continuos. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.**
***La experiencia obtenida en ensayos clínicos sobre Haemate P 250/500/1000 en pacientes sin ningún tratamiento previo es muy limitada.**

Por consiguiente,no es posible proporcionar cifras válidas sobre la incidencia de inhibidores específicos de importancia clínica.

Interacciones:
* **Uso de otros medicamentos:**
* **Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.**
* **Haemate P 250/500/1000 no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes.**

Dosificación y Grupo Etario:
El tratamiento debe empezar y estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de trastornos.

Dosis:
La cantidad de factor de von Willebrand y de factor VIII que necesite y la duración del tratamiento dependerán de varios factores, como el peso corporal, la gravedad de la enfermedad, lalocalización e intensidad de la hemorragia o la necesidad de prevenir la hemorragia durante una operación o estudio

Si le han prescrito Haemate P 250/500/1000 para su administración en su domicilio, su médico comprobará que le enseñan cómo ponerse la inyección y cuánto debe usar.
Siga las instrucciones de su médico o de la enfermera del centro de hemofilia.

Vía de Administración: Intravenosa

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.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.

3.1.3.21. ALBURAAS 20 % SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19963037
Radicado : 2015171512
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Shanghai Raas Blood Products, Ltd.

Composición: Cada Vial por 100mL contiene 20g de Albumina purificada

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Shock hipovolemico, sustitución en hipoproteinemia particularmente en hipoalbumina, pérdidas abundantes de plasma o sangre y quemaduras graves.

Contraindicaciones:
*Hipersensibilidad a la albumina o a cualquiera de los componentes del medicamento
*Hipervolemia
*Insuficiencia renal,
*Insuficiencia cardiaca
*Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, infección pulmonar severa, anemia crónicas y pacientes deshidratados.

Precauciones y Advertencias:
*El producto no debe ser usado si la solución esta turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o si el vial presenta alguna fractura o la tapa esta desprendida.
*El vial debe ser usado para una sola infusión y no debe ser usado para infusiones en otros pacientes.
*Si el paciente presenta alguna reacción durante a administración, este debe ser suspendida inmediatamente.
*No debe congelarse durante su almacenamiento y transporte.

Advertencias: Se debe manipular asépticamente y después de 4 horas de haberse puncionado para su administración no debe utilizarse. Desechar cualquier remanente que quede en el frasco. En perfusiones debe hacerse lentamente, a una velocidad no mayor de 3 ml por minuto. (Aproximadamente 50 gotas por minuto).

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas son raras, en ellas se encuentra: fiebre, escalofrio, enrojecimiento, urticaria, nauseas, vomito. La infusión muy rápida puede causar sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. Pueden ocurrir reacciones alérgicas.

Interacciones:
N/A

Dosificación y grupo etario:
La dosis deber ser descrita por el médico tratante. Generalmente en casos de shock debido a severas quemaduras o pérdida de sangre, pueden ser infundidos de 5 a 20 g del producto y la infusión debe repetirse en 4 a 6 horas.

En el tratamiento de la deficiencia crónica de albumina, como en síndrome nefrótico o cirrosis de hígado, diariamente se deben infundir 5 a 10 gramos del producto hasta que el edema disminuya los niveles de albumina sean normales.

Vía de Administración: Intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: Venta Bajo Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005915 generado por concepto emitido mediante Acta No. 08 del 2016, numeral 3.1.3.5. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 08 del 2016, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición: Cada vial por 100 mL contiene 20 g de albumina purificada

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Shock hipovolémico, sustitución en hipoproteinemia particularmente en hipoalbumina, pérdidas abundantes de plasma o sangre y quemaduras graves.

Contraindicaciones:
***Hipersensibilidad a la albumina o a cualquiera de los componentes del medicamento**

***Hipervolemia**
***Insuficiencia renal,**
***Insuficiencia cardiaca**
***Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, infección pulmonar severa, anemia crónicas y pacientes deshidratados.**

Precauciones y Advertencias:
***El producto no debe ser usado si la solución esta turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o si el vial presenta alguna fractura o la tapa esta desprendida.**
***El vial debe ser usado para una sola infusión y no debe ser usado para infusiones en otros pacientes.**
***Si el paciente presenta alguna reacción durante a administración, este debe ser suspendida inmediatamente.**
***No debe congelarse durante su almacenamiento y transporte.**

Advertencias: Se debe manipular asépticamente y después de 4 horas de haberse puncionado para su administración no debe utilizarse. Desechar cualquier remanente que quede en el frasco. En perfusiones debe hacerse lentamente, a una velocidad no mayor de 3 ml por minuto. (Aproximadamente 50 gotas por minuto).

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas son raras, en ellas se encuentra: fiebre, escalofrio, enrojecimiento, urticaria, nauseas, vomito. La infusión muy rápida puede causar sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. Pueden ocurrir reacciones alérgicas.

Dosificación y grupo etario:
La dosis deber ser descrita por el medico tratante. Generalmente en casos de shock debido a severas quemaduras o perdida de sangre, pueden ser infundidos de 5 a 20 g del producto y la infusión debe repetirse en 4 a 6 horas.

En el tratamiento de la deficiencia crónica de albumina, como en síndrome nefrótico o cirrosis de hígado, diariamente se deben infundir 5 a 10 gramos del producto hasta que el edema disminuya los niveles de albumina sean normales.

Vía de Administración: Intravenosa (I.V.)

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

3.1.3.22. REDDITUX® 500 mg/mL & 100 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20113058
Radicado : 2016107179
Fecha : 05/08/2016
Interesado : Dr. Reddy´s Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy´s Laboratories Limited

Composición:
Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones:
Las indicaciones de Redditux™ en Colombia están conforme a las indicaciones aprobadas por Invima para este producto:

*Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Redditux™ en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.
*Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
*Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.
*Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
*Redditux™ en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:
En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:
El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que

pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.
Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:
Reacciones a la infusión:
Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto (≥25 x 10^9 / l) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.

Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquiera de los ciclos subsiguientes si el recuento de linfocitos es todavía> 25 x 10^9 / L.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos

tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la perfusión inmediatamente y debe recibir el tratamiento sintomático de choque. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado
Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.
Las reacciones notificadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

Trastornos cardíacos:
Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca y / o quimioterapia cardiotóxicos deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidad hematológica:
Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos <1,5 x 10^9 / l y / o recuento de plaquetas <75 x 10^9 / l, según la experiencia clínica en esta

población es limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones:
Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves

Los casos de reactivación de hepatitis B han sido reportados en los sujetos que recibieron Rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Virus de la hepatitis B de cribado (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien anti-HBc) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la hepatitis B reactivación.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC.

Lamayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neutropenia tardía:
Se debe medir los neutrófilos de sangre antes de cada curso de Rituximab, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección

Reacciones Cutáneas:
Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Rituximab no se ha estudiado. Por lo tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.
Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidos. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables cn el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

En general, la experiencia de la repetición del tratamiento con Rituximab más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra S. pneumoniae, la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el tétanos tóxico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FAMEs (Fármacos Modificadores de Enfermedad):
No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.
Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

Malignidad:
Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque no parecen presentan datos que sugieren un aumento del riesgo.

Reacciones Adversas:
Análisis de Efectos Adversos:
Se presenta un análisis de comparabilidad del DRL-Rituximab (Rituximab) con el medicamento de referencia (RMP).

La mayoría de los TEAEs (Tratamiento de los eventos adversos emergentes) más comunes (incidencia ≥ 10% de los pacientes) pertenecía al SOC de trastornos de la sangre y del sistema linfático [global: 134 (88,7%); DRL-Rituximab: 67 (88,2%); RMP: 67 (89,3%)], seguido de trastornos gastrointestinales [generales: 84 (55,6%); Rituximab DRL-: 43 (56,6%); RMP: 41 (54,7%)]; y trastornos generales y condiciones del lugar de administración [en general: 64 (42,4%); DRL-Rituximab: 26 (34,2%); RMP: 38 (50,7%)]. Neutropenia (73,5%) fue el más frecuente EA, seguido de la anemia (27,8%), leucopenia (27,2%), vómitos (23,2%), pirexia (20,5%), trombocitopenia (19,2%), diarrea (18,5%) y neutropenia febril (17,9%).

La frecuencia de la mayoría de estos eventos adversos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (DRL-Rituximab vs RMP), sin embargo, se informó de la neutropenia febril en 11 (14,5%) frente a 16 (21,3%)], la diarrea en 10 (13,2%) frente a 18 (24,0%)], y la pirexia en 10 (13,2%) frente a 21 (28,0%)] pacientes en el brazo DRL-Rituximab y el brazo RMP respectivamente.

En general, la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión reportada en el estudio fue bastante baja en comparación con lo que se ha reportado en la literatura; la mayoría de las reacciones fueron leves a moderados, y se incluyen eventos como hipotensión, erupción cutánea, prurito y sequedad de boca.
En general, el ciclo de tratamiento 1 se asoció con una mayor incidencia de TEAEs, que mostró una tendencia a la baja con ciclos posteriores. Según se observó con el perfil general de EA, la mayoría de los TEAEs reportados en todos los ciclos de tratamiento pertenecía a trastornos de la sangre y del sistema linfático seguidos de investigaciones, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y condiciones del lugar de administración (Tabla 1)

Un total de 88 (58,3%) pacientes - 50 (65,8%) en el brazo DRL-Rituximab y 38 (50,7%) en el brazo RMP - experimentaron al menos 1 tratamiento relacionado con TEAE. Los TEAEs más frecuentes relacionadas con DRL-Rituximab pertenecían a los trastornos de la sangre SOC y del sistema linfático [38 (50,0%)]), las investigaciones [15 (19,7%)], trastornos gastrointestinales [10 (13,2%)], y trastornos generales y las condiciones del lugar de administración [9 (11,8%)]. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el RMP pertenecían a trastornos de la sangre y del sistema linfático [27 (36,0%)]), las investigaciones [15 (20,0%)], trastornos generales y condiciones del lugar de administración [12 (16,0%)], y las infecciones y infestaciones [8 (10,7%)]. Los más

comúnmente reportados TEAE relacionados con el fármaco del estudio fueron neutropenia [global preferido: 48 (31,8%); Rituximab DRL-: 29 (38,2%); RMP: 19 (25,3%)] y leucopenia [global: 24 (15,9%);Rituximab DRL-: 16 (21,1%); RMP: 8 (10,7%)].

El mayor número de pacientes experimentaron EAE grado 3/4, con una incidencia comparables entre los grupos de tratamiento [en general: 121 (80,1%); DRL-Rituximab: 57 (75,0%); RMP: 64 (85,3%)]. La neutropenia de grado 3/4 fue el caso más frecuente, seguido de la neutropenia febril, leucopenia y anemia.

Efectos Adversos (EA) relacionados con la infusión:
EA relacionados con la infusión son los eventos más comunes conocidos por estar asociados con el uso de Rituximab. Los acontecimientos adversos relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 2. Un total de 32 reacciones relacionadas con la infusión se registraron en 17 pacientes en este estudio.

Como era de esperar, los EA relacionados con la perfusión fueron reportados predominantemente en el ciclo 1 (29 de estos 32 EA reportados). El más común EA relacionado con la infusión fueron rigores (n = 8, 25%) seguido de escalofríos (n = 7, 22%).

Cuatro casos de vómitos (12,5%), 3 casos de bradicardia (9,4%), 2 casos cada uno de fiebre (6,3%) e hipersensibilidad (6,3%) se informaron como otros eventos adversos relacionados con la infusión. La falta de aire, hipoglucemia, hipotensión, prurito, rash, y la taquicardia se produjeron como instancia única cada uno (3%). Como se señaló anteriormente, casi todos estos eventos ocurrieron durante la primera infusión en el ciclo 1. Las medidas correctoras, como fueron disminuir la velocidad de infusión y la interrupción temporal se llevaron a cabo para todos los pacientes que experimentaron síntomas y todas las reacciones se resolvieron. Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con la infusión condujo a la retirada del paciente del estudio. Sólo 2 eventos relacionados con la perfusión fueron reportados en el Ciclo 2, y 1 de cada ciclo 3, mientras que no hubo otros casos de reacciones adversas relacionadas con la infusión en cualquiera de los ciclos posteriores.

Otros Efectos adversos (EA):
Los EA no relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 3. Un total de 493 eventos adversos se reportaron a través de un total de 406 ciclos de tratamiento y 75 pacientes. Alrededor de 57% de estos EA (279 de 493) fueron de grado 1 en la clasificación CTCAE y menos del 5% (13 de 493) fueron de grado 4. Los acontecimientos adversos más comunes fueron leucopenia (21%), neutropenia (5%), alopecia (5%), anemia (4%) y fiebre, estreñimiento, fatiga, vómito, tos eran alrededor de 3% cada uno. Estas seis categorías representaron casi el 50% de todos los acontecimientos adversos notificados. Los EA más comunes de grado 3/4 fueron leucopenia, neutropenia y anemia, sumando> 85% de todos los EA de grado 3/4.

Tabla 1: Resumen de los más comunesTEAEs (incidencia preferido en ≥ 10% de los pacientes) por MedDRA sistema de órganos con los detalles de causalidad - Población de Seguridad en el estudio RI-01-002

MedDRA SOC Término preferido prepreferido	**DRL_RI N = 76**		**RMP N = 75**		Total (Relaciona
pacientes con al menos 1 TEAE	74 (97.4)		75 (100)		88 (58.3%)
relacionada con el tratamiento	**Relacio-nado**	**No relacionado**	**Relacio-nado**	**No relacionado**	
Desordenes en sangre y Sistema linfático					***65 (43.0%)***
Neutropenia	29 (38.2)	27 (35.5)	19 (25.3)	36 (48.0)	48 (31.8%)
Leucopenia	16 (21.1)	6 (7.9)	8 (10.7)	11 (14.7)	24 (15.9%)
trombocitopenia	10 (13.2)	5 (6.6)	11 (14.7)	3 (4.0)	21 (13.9%)
Anemia	14 (18.4)	9 (11.8)	5 (6.7)	14 (18.7)	19 (12.6%)
Neutropenia febril	4 (5.3)	7 (9.2)	10 (13.3)	6 (8.0)	14 (9.3%)
Investigaciones					***30 (19.9%)***
recuento de neutrófilos disminuido	9 (11.8)	1 (1.3)	9 (12.0)	0	18 (11.9%)
recuento de glóbulos blancos disminuido	4 (5.3)	5 (6.6)	14 (18.7)	0	18 (11.9%)
Pérdida de peso	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	8 (10.7)	3 (2.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					***21 (13.9%)***
Pirexia	4 (5.3)	6 (7.9)	5 (6.7)	16 (21.3)	9 (6.0%)
Astenia	2 (2.6)	9 (11.8)	4 (5.3)	8 (10.7)	6 (4.0%)
Dolor	0	3 (3.9)	2 (2.7)	9 (12.0)	2 (1.3%)
Desórdenes gastrointestinales					***17 (11.3%)***
Vómitos	4 (5.3)	15 (19.7)	3 (4.0)	13 (17.3)	7 (4.6%)
Nauseas	3 (3.9)	10 (13.2)	1 (1.3)	7 (9.3)	4 (2.6%)
Dolor Abdominal	1 (1.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	13 (17.3)	2 (1.3%)
Estreñimiento	1 (1.3)	12 (15.8)	1 (1.3)	8 (10.7)	2 (1.3%)
Diarrea	1 (1.3)	9 (11.8)	1 (1.3)	17 (22.7)	2 (1.3%)
Trastornos metabólicos y nutricionales					***12 (7.9%)***
Hiperglucemia	4 (5.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	11 (14.7)	5 (3.3%)
Disminución del apetito	1 (1.3)	7 (9.2)	0	9 (12.0)	1 (0.7%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					***6 (4.0%)***
Tos	1 (1.3)	6 (7.9)	2 (2.7)	12 (16.0)	3 (2.0%)

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo					***4 (2.6%)***
Alopecia	2 (2.6)	6 (7.9)	0	11 (14.7)	2 (1.3%)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					***3 (2.0%)***
Dolor en la mandíbula	2 (2.6)	0	0	3 (4.0)	2 (1.3%)
Dolor de espalda	0	1 (1.3)	0	9 (12.0)	0

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

MedDRA SOC **Término**	**DRL_RI** **N = 76**	**RMP** **N = 75**	**Total** **N = 151**
Cetoacidosis diabética	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hipocalamia	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hiponatremia	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Síndrome de lisis tumoral	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos respiratorios, torácicos y	***0***	***4 (5.3)***	***4 (2.6)***
Derrame pleural	0	2 (2.7)	2 (1.3)
Neumotórax	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Embolia pulmonar	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Trastornos del sistema nervioso	***2 (2.6)***	***1 (1.3)***	***3 (2.0)***
Lesión del sistema nervioso central	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Convulsión	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Mareo	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos cardíacos	***2 (2.6)***	***0***	***2 (1.3)***
Paro cardíaco	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Infarto de miocardio	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	***2 (2.6)***	***0***	***2 (1.3)***
Fractura de fémur	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Luxación de la articulación	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Dehiscencia de la herida	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos vasculares	***1 (1.3)***	***1 (1.3)***	***2 (1.3)***
Trombosis venosa profunda	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Investigaciones	***0***	***1 (1.3)***	***1 (0.7)***
Disminución recuento de leucocitos	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	***0***	***1 (1.3)***	***1 (0.7)***
Ulcera de la piel	0	1 (1.3)	1 (0.7)

Tabla 2: Frecuencia de los Eventos Adversos relacionados con la infusión por ciclo de tratamiento en el estudio CDP-02-05

Efectos adversos relacionados con la infusión	Frecuencia total	Frecuencia por ciclo de tratamiento(Rituximab de Dr. Reddy´s +CHOP)					
	N(%)	Ciclo1	Ciclo2	Ciclo3	Ciclo4	Ciclo5	Ciclo6
Total Aes relacionados con la infusión	32(100%)	29 (90.63%)	2 (6.25%)	1 (3.13%)	0	0	0
Rigores	8(25.00%)	7 (21.88%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Resfriado	7(21.88%)	6 (18.75%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Vomito	4(12.50%)	4 (12.50%)	0	0	0	0	0
Bradicardia	3(9.38%)	2(6.25%)	0	1 (3.13%)	0	0	0
Fiebre	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Hipersensibilidad	2(6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Falta de aire	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipoglicemia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipotensión	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Prurito	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Erupción	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Taquicardia	1(3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

Tabla 3: Eventos adversos no relacionadas con la infusión por CTCAE- Ciclo de 1 a 6 meses de seguimiento en el estudio CDP-02-05 Estudio: Frecuencia y Sistema de clasificación de órganos

Sistema corporal[1]	Término preferido 1	Frecuencia total N(%)[2]	Frecuencia por clasificación CTCAE[3] Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	Total AEs no relacionadas con Infusión	493 (100%)	279 (56.59%)	118 (23.94%)	81 (16.43%)	13 (2.64%)
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Leucocito-penia	102 (20.69%)	13	24	60	5
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Neutropenia	26 (5.27%)	9	2	8	7
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Alopecia	26 (5.27%)	17	9	0	0
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Anemia	21 (4.26%)	11	5	5	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga	17 (3.45%)	13	4	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fiebre	17 (3.45%)	11	4	1	0
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	15 (3.04%)	10	5	0	0
Trastornos gastrointestinales	Vomito	14 (2.84%)	12	2	0	0
Trastornos respiratorios, toráxicos y del mediastino	Tos	14 (2.84%)	11	3	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Neuropatía Periférica	12 (2.43%)	11	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	11 (2.23%)	6	5	0	0

Trastornos de nutrición y metabolismo	Anorexia	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Dolor de cabeza	11 (2.23%)	10	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	9 (1.83%)	7	2	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Astenia	9 (1.83%)	3	4	1	1
Trastornos gastrointestinales	Nausea	8 (1.62%)	5	3	0	0
Trastornos vasculares	Flebitis	7 (1.42%)	1	6	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Inflamación de la mucosa	6 (1.22%)	5	1	0	0
Infecciones e infestaciones	Infección	5 (1.01%)	2	2	0	0
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido	Dolor de espalda	5 (1.01%)	4	1	0	0
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	alteraciones de las uñas	5 (1.01%)	5	0	0	0

En general, los efectos adversos observados con Redditux® no difieren a los reportados para el medicamento de referencia

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab.

En pacientes con LLC, la administración conjunta con Rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La co-administración con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti-ratón humano o anticuerpo anti-quimérico humano (HACA/HAMA) Los títulos pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron tratamiento posterior con un DMARD biológica después de Rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que con en Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes en comparación con el 4,97 por 100 pacientes después del tratamiento con el biológico FAME.

Dosificación y Grupo Etario:

Rituximab sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Rituximab

Primera perfusión:

La tasa de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Infusiones posteriores:

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentaron en incrementarse a 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

La solución Rituximab preparada debe ser administrada como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No se debe administrar como una inyección intravenosa o bolo.

Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar la aparición de un síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes con datos de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia deben interrumpir inmediatamente la perfusión. En los pacientes con linfoma no Hodgkin se deben evaluar la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuados y, por infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax.

En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas, y la normalización de los valores de laboratorio y resultados de los rayos X de tórax. En este momento, la infusión puede se reanuda a no más de la mitad de la tasa anterior. Si las mismas reacciones adversas graves se producen por segunda vez, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente sobre la base de un análisis de caso por caso.

Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión responden generalmente a una reducción en la velocidad de infusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma no Hodgkin:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, la reducción de la dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos se debe aplicar.

Linfoma folicular no Hodgkin:

Terapia de combinación

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o pacientes en recaída /

refractaria con LNH folicular es de 375 mg/m^2 de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Rituximab debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

La terapia de mantenimiento:

Linfoma folicular no tratados previamente

La dosis recomendada de Rituximab utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m^2 de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída / refractaria:

La dosis recomendada de Rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular/refractaria en recaída que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m^2 de superficie corporal una vez cada3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Vía de Administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

Condición de Venta: Uso Institucional

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

-Evaluación Farmacológica para producto Biotecnológico
-Inclusión en la norma farmacológica para producto biosimilar bajo la norma 6.0.0.0.N10

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar un plan de gestión del riesgo que permita hacer un

seguimiento poscomercialización del producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ACETATO DE ALUMINIO 0.05%, UREA 15% EMULSIÓN

Expediente : 20114832
Radicado : 2016128551
Fecha : 13/09/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

- Cada tubo por 60 g contiene: Acetato de aluminio 0.05%, urea 15%
- Cada tubo por 30 g contiene: Acetato de aluminio 0.05%, urea 15%

Forma Farmacéutica: Emulsión

Indicaciones: Emoliente, hidratante, Queratolítico

Contraindicaciones: La combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos.

Precauciones y Advertencias:
Grado de Absorción: La absorción sistémica de la combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% posterior a la aplicación en la piel intacta o con heridas y en mucosas intactas o con heridas, es muy poco probable y de presentarse esta es mínima.

Estabilidad: La combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% tópica debe mantenerse en recipientes resistentes a la luz ajustados a 15-30 °C.

Compatibilidad: La combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% se puede retirar con agua.

Importante evitar el contacto con los ojos.

Importante descontinuar el uso y consultar a su médico si la afección empeora o los síntomas como prurito, edema cutáneo y resequedad cutánea aparecen o persisten después de la aplicación de la combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15%.

Importante que las mujeres informen a su médico si están o planean quedar embarazadas o si se encuentran lactando; la combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% aún no cuenta con evidencia clínica en pacientes embarazadas o lactando que avale su uso en estos estados.

Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos de la combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% a partir de los dos años son similares a la de los adultos.

Reacciones Adversas:
Los principios activos de la combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% no demuestran reacciones adversas.

Interacciones:

- Para el acetato de aluminio evitar el uso concomitantemente con fórmulas que contengan colagenasa tópica; interacción farmacológica potencial disminuyendo la eficacia de la colagenasa.

- La urea no presenta interacciones medicamentosas.

Dosificación y grupo etario:
Grupo Etario: Niños mayores de 2 años y adultos.

Administración tópica: Aplicar la combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% por vía tópica en la zona indicada generosamente.

Es importante la comprensión de que las preparaciones de la combinación de Acetato de Aluminio 0.05% y Urea 15% tópicos están hechos para uso externo solamente.

Aplicar sobre el área a tratar 2 a 3 veces al día buscando mantener una capa protectora e hidratante permanente.

Almacenar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Vía de administración: Tópica
Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación
- Información Para Prescribir Folio (8 – 13)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar información clínica con la asociación que permita evaluar la utilidad y seguridad de la misma.

3.1.4.2. HEMOCYTON® CÁPSULA BLANDA MATERNA

Expediente : 20115054
Radicado : 2016130969
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Hemocyton® Cápsula Blanda Materna contiene Sacarato Férrico equivalente a 30 mg de Hierro elemental, 100 mg de Vitamina C (Ácido Ascórbico) y 1 mg de Vitamina B9 (Ácido Fólico);

Forma Farmacéutica: Cápsulas Blandas

Indicaciones:
Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al hierro y/o ácido fólico, a la vitamina C o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe ser utilizado por pacientes con diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal o estados de sobrecarga de hierro o en pacientes con alteraciones severas de la función renal.

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 el hierro oral con el hierro parenteral.

Precauciones y Advertencias:
Las dosis elevadas de Hierro pueden ser tóxicas y presentar alteraciones gastrointestinalesseveras. La absorción del Hierro puede verse afectada por la ingesta de alimentos, por tantoantes de la administración del medicamento, se recomienda esperar al menos una hora desde laúltima comida.

Reacciones Adversas:
La mayoría de los eventos adversos que se han relacionado con la terapia con suplementos que contengan hierro, son de origen gastrointestinal; estos consisten en náuseas, vomito, estreñimiento, diarrea anorexia, dispepsias y dolor abdominal. Rara vez se produce toxicidad en personas con función renal normal y a las dosis adecuadas. Las vitaminas del complejo B son hidrosolubles y se almacenan en poca cantidad, el exceso normalmente es eliminado por la vía renal.

Interacciones:
Hierro:
Los antiácidos, la resina de colestiramina, los extractos pancreáticos, la vitamina E y la trientina reducen en cambio la absorción del hierro por lo que se recomienda separar la dosis, si es posible. El zinc puede interferir con la absorción del hierro y viceversa. El cloranfenicol puede retrasar la respuesta a la terapéutica con hierro. Los fitatos, el Calcio, los polifenoles y las proteínas de la soya interfieren en la absorción de hierro de manera significativa. El dimercaprol y el gluconato de hierro forman compuestos quelados que producen Nefrotoxicidad aguda, con riesgo de muerte para el paciente.

Vitamina C:
El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Ácido fólico:
La administración de dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como las que se utilizan en el tratamiento de la artritis, pueden interferir con el metabolismo del folato, disminuyendo las concentraciones plasmáticas efectivas de las formas activas.

La fenitoína, el fenobarbital y la primidona, tienen la capacidad de disminuir la absorción del ácido fólico. La ingesta simultánea de ácido fólico y estatinas, colestiramina, colestipol y otras resinas de intercambio iónico, reduce la absorción del nutriente.

El metotrexato es un antagonista directo del ácido fólico que se comporta como un antimetabolito que inhabilita la tetrahidrofolato reductasa; el uso terapéutico de éste fármaco en ciertas condiciones como el cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis, puede producir un cuadro clínico similar al que se presenta en la deficiencia severa de ácido fólico; otros fármacos utilizados en la terapia oncológica que también pueden presentar este efecto, son aminopterina, pemetrexed, y raltitrexed. Otros fármacos que pueden interferir en el metabolismo de los folato es el trimetropin, la pirimetamina, el triamtereno y la sulfasalazina.

Dosificación y Grupo Etario:
Mujeres en embarazo, lactancia y en edad fértil:
Se recomienda administrar una Cápsula Blanda de Hemocyton®Cápsula Blanda Materna cada 24 horas

Vía de Administración: Oral
Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación
- Información Para Prescribir Versión 12/09/2016 (Folio 38 – 46)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada Cápsula Blanda de Hemocyton® Cápsula Blanda Materna contiene Sacarato Férrico equivalente a 30 mg de Hierro elemental, 100 mg de Vitamina C (Ácido Ascórbico) y 1 mg de Vitamina B9 (Ácido Fólico);

Forma Farmacéutica: Cápsulas Blandas

Indicaciones:
Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al hierro y/o ácido fólico, a la vitamina C o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe ser utilizado por pacientes con diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal o estados de sobrecarga de hierro o en pacientes con alteraciones severas de la función renal.

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 el hierro oral con el hierro parenteral.

Precauciones y Advertencias:

Las dosis elevadas de Hierro pueden ser tóxicas y presentar alteraciones gastrointestinalesseveras. La absorción del Hierro puede verse afectada por la ingesta de alimentos, por tantoantes de la administración del medicamento, se recomienda esperar al menos una hora desde laúltima comida.

Este producto no reemplaza una dieta adecuada que aporte las necesidades de hierro y acido fólico

Reacciones Adversas:

La mayoría de los eventos adversos que se han relacionado con la terapia con suplementos que contengan hierro, son de origen gastrointestinal; estos consisten en náuseas, vomito, estreñimiento, diarrea anorexia, dispepsias y dolor abdominal. Rara vez se produce toxicidad en personas con función renal normal y a las dosis adecuadas. Las vitaminas del complejo B son hidrosolubles y se almacenan en poca cantidad, el exceso normalmente es eliminado por la vía renal.

Interacciones:

Hierro:
Los antiácidos, la resina de colestiramina, los extractos pancreáticos, la vitamina E y la trientina reducen en cambio la absorción del hierro por lo que se recomienda separar la dosis, si es posible. El zinc puede interferir con la absorción del hierro y viceversa. El cloranfenicol puede retrasar la respuesta a la terapéutica con hierro. Los fitatos, el Calcio, los polifenoles y las proteínas de la soya interfieren en la absorción de hierro de manera significativa. El dimercaprol y el gluconato de hierro forman compuestos quelados que producen Nefrotoxicidad aguda, con riesgo de muerte para el paciente.

Vitamina C:

El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Ácido fólico:

La administración de dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como las que se utilizan en el tratamiento de la artritis, pueden interferir con el metabolismo del folato, disminuyendo las concentraciones plasmáticas efectivas de las formas activas.

La fenitoína, el fenobarbital y la primidona, tienen la capacidad de disminuir la absorción del ácido fólico. La ingesta simultánea de ácido fólico y estatinas, colestiramina, colestipol y otras resinas de intercambio iónico, reduce la absorción del nutriente.

El metotrexato es un antagonista directo del ácido fólico que se comporta como un antimetabolito que inhabilita la tetrahidrofolato reductasa; el uso terapéutico de éste fármaco en ciertas condiciones como el cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis, puede producir un cuadro clínico similar al que se presenta en la deficiencia severa de ácido fólico; otros fármacos utilizados en la terapia oncológica que también pueden presentar este efecto, son aminopterina, pemetrexed, y raltitrexed. Otros fármacos que pueden interferir en el metabolismo de los folato es el trimetropin, la pirimetamina, el triamtereno y la sulfasalazina.

Dosificación y Grupo Etario:

Mujeres en embarazo, lactancia y en edad fértil:
Se recomienda administrar una Cápsula Blanda de Hemocyton®Cápsula Blanda Materna cada 24 horas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que en la información para prescribir debe incluir la frase: este producto no reemplaza una dieta adecuada que aporte las necesidades de hierro y ácido fólico.

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. VEDIPAL 1g COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20114716
Radicado : 2016127299
Fecha : 12/09/2016
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.
Fabricante : Monte Verde S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Diosmina 900mg y Hesperidina 100mg

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

- Trastornos de la circulación venosa (piernas pesadas, dolores, impaciencia de primus decubitus)
- Venotónico
- Flebotónico (Aumenta la tonicidad de las venas),
- Vasculoprotector (Aumenta la resistencia de los pequeños vasos sanguíneos).
- Crisis hemorroidal. Para el tratamiento de las manifestaciones de la insuficiencia venosa crónica de los miembros inferiores, funcional y orgánica; sensación de pesadez, dolor, calambres nocturnos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

- Primer Trimestre del embarazo

Precauciones y Advertencias:
Embarazo:
No se han demostrado en estudios en animales efectos teratogénicos.
En humanos no se ha demostrado ningún efecto nocivo hasta el momento.
Los datos clínicos conocidos sobre un número limitado de embarazos tratados con Diosmina-Hesperidina no han permitido detectar efectos perjudiciales para el embarazo, desarrollo fetal o postnatal.

Lactancia:
Si bien no hay datos actuales no debe administrarse el medicamento durante la lactancia.

Reacciones Adversas:

Aún cuando la tolerabilidad es buena, ocasionalmente se han reportado náuseas y molestias gastrointestinales (menos del 2%) en personas sensibles. Se han señalado algunos casos de trastornos digestivos leves y trastornos neurovegetativos (sensación de malestar), que no han obligado a suspender el tratamiento.

Interacciones:
No se ha detectado hasta el momento ninguna interacción medicamentosa o incompatibilidad.

Dosificación y Grupo Etario:

- Insuficiencia venosa: 1 comprimido recubierto por día.
- Mantenimiento de la enfermedad hemorroidal: 1 comprimido recubierto por día.
- Crisis hemorroidales: 3 comprimidos recubiertos diarios durante los primeros 4 días, luego 2 comprimidos recubiertos diarios los 3 días siguientes.

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Inserto Folio 64 – 68

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 comprimido recubierto contiene: Diosmina 900 mg y Hesperidina 100 mg

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Tratamiento sintomático de varices

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.**
- **Primer Trimestre del embarazo**

Precauciones y Advertencias:
Embarazo:
No se han demostrado en estudios en animales efectos teratogénicos.
En humanos no se ha demostrado ningún efecto nocivo hasta el momento.
Los datos clínicos conocidos sobre un número limitado de embarazos tratados con Diosmina-Hesperidina no han permitido detectar efectos perjudiciales para el embarazo, desarrollo fetal o postnatal.

Lactancia:
Si bien no hay datos actuales no debe administrarse el medicamento durante la lactancia.

Reacciones Adversas:

Aún cuando la tolerabilidad es buena, ocasionalmente se han reportado náuseas y molestias gastrointestinales (menos del 2%) en personas sensibles. Se han señalado algunos casos de trastornos digestivos leves y trastornos neurovegetativos (sensación de malestar), que no han obligado a suspender el tratamiento.

Interacciones:
No se ha detectado hasta el momento ninguna interacción medicamentosa o incompatibilidad.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Insuficiencia venosa: 1 comprimido recubierto por día.**

- **Mantenimiento de la enfermedad hemorroidal: 1 comprimido recubierto por día.**
- **Crisis hemorroidales: 3 comprimidos recubiertos diarios durante los primeros 4 días, luego 2 comprimidos recubiertos diarios los 3 días siguientes.**

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.8.0.0.N.10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto ajustado a las indicaciones aprobadas en la presente Acta.

3.1.5.2. PROXYM TABLETAS 200 mg
PROXYM TABLETAS 300 mg

Expediente : 20104092
Radicado : 2015171132
Fecha : 01/08/2016
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Emcure Pharmaceuticals LTD

Composición:
Cada tableta de liberación extendida contiene 200 mg de S(+) etodolaco
Cada tableta de liberación extendida contiene 300 mg de S(+) etodolaco

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Indicado para el alivio del dolor y la inflamación en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis.

Contraindicaciones: S (+) Etodolac no debe utilizarse en pacientes que previamente han mostrado hipersensibilidad a Etodolac. Tampoco debe utilizarse en pacientes con ulcera péptica activa o con antecedentes de enfermedad de úlcera péptica (incluyendo hemorragia gastrointestinal debido a otro medicamento antiinflamatorio no esteroide). Debido a la posible reactividad cruzada, S (+) Etodolac no debe ser administrado a pacientes que sufren de asma, rinitis o urticaria o que la hayan experimentado durante terapia con aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Precauciones y Advertencias:
Se requiere precaución si S (+) Etodolac es administrado a pacientes que sufren de, o tienen antecedentes de asma bronquial ya que los AINES pueden causar broncoespasmo en tales pacientes. Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroides no tienen los mismos efectos directos sobre las plaquetas como aspirina, todos los fármacos que inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas pueden interferir, en cierta medida, con la función plaquetaria. Deben observarse cuidadosamente a los pacientes que reciben S (+) Etodolac ya que pueden ser afectados adversamente por tales acciones.
En pacientes con deterioro renal, cardiaco o hepático especialmente aquellos que toman diuréticos, se requiere especial precaución, ya que el uso de AINES puede resultar en deterioro de la función renal. La dosis debe mantenerse tan baja como sea posible y debe vigilarse la función renal.

Sin embargo, el deterioro de la función renal o hepática debido a otras causas puede alterar metabolismo de la droga; pacientes que reciben terapia concomitante a largo plazo, especialmente los ancianos, deben ser observados por los posibles efectos secundarios y las dosis de otros medicamentos deberán ser ajustadas según sea necesario, o descontinuar la droga.
Los efectos adversos gastrointestinales graves como sangrado, ulceración y perforación, pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas de advertencia en pacientes tratados con AINEs. Si se presenta cualquier signo de sangrado gastrointestinal, S (+) Etodolac debe suspenderse inmediatamente. Los pacientes en tratamiento prolongado con S (+) Etodolac deben revisarse regularmente, como medida de precaución por ejemplo para evaluar e identificar cambios en la función hepática, renal y parámetros hematológicos. S (+) Etodolac debe utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos, hipertensión o insuficiencia cardíaca

Reacciones Adversas:
Reacciones adversas y efectos secundarios
S-Etodolac puede causar dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, vómitos, náuseas, etc. La mayoría de estos efectos secundarios son leves y no específicos en las terapias de dosis más bajas.

Interacciones:
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Debido a que S (+) Etodolac se une ampliamente a las proteínas, puede ser necesario modificar la dosis de otros fármacos que utilizan un mecanismo similar. La administración concomitante de warfarina y S (+) etodolaco no requieren un ajuste de la dosificación de cualquiera de los fármacos, sin embargo, rara vez ha encontrado prolongación de los tiempos de protrombina, por lo tanto, se debe ejercer precaución cuando S (+) el etodolaco se administra conjuntamente con warfarina. Las pruebas de bilirrubina pueden dar un resultado falso positivo debido a la presencia de metabolitos fenólicos de S (+) Etodolac en la orina.

El uso concomitante de ciclosporina, metotrexato, digoxina o litio con AINES puede provocar un aumento en los niveles séricos de estos compuestos y toxicidad asociada.

También se debe tener cuidado en los pacientes tratados con cualquiera de los siguientes fármacos:

*Antihipertensivos: Reduce el efecto de antihipertensivos.
*Mifepristona: AINES deben no utilizarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona ya que los AINES pueden reducir el efecto de la mifepristona.

*Otros analgésicos: Evitar el uso concomitante de dos o más AINES.
*Corticosteroides: Aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.
*Antibióticos: Quinolonas: Datos animales indican que los AINEs puede aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINES y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Embarazo y la lactancia:
Los medicamentos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas pueden causar distocia y retraso del parto según lo evidenciado por estudios en animales gestantes. Algunos inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas han demostrado interferir con el cierre del ductus arterioso. La seguridad de S (+) Etodolac en el embarazo humano no ha sido establecida y por tanto no debería utilizarse; tampoco se ha establecido su seguridad durante la lactancia y como tal debe evitarse su uso en madres lactantes

Dosificación y Grupo Etario:
Dosis: Adultos: una tableta diaria para tomarse entera con un vaso de agua.
Al igual que con otros AINEs, se debe buscar para cada paciente la dosis más baja y el intervalo de dosificación más largo. Por lo tanto, después de observar la respuesta a la terapia inicial con etodolac tabletas de liberación prolongada, la dosis y la frecuencia deben ajustarse para que se adapten a las necesidades individuales de los pacientes. Para el manejo de los signos y síntomas de la osteoartritis o de la artritis reumatoide, la dosis inicial recomendada de etodolac tabletas de liberación prolongada es de 400 a 1000 mg administrados una vez al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta:Venta con Formula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006530 generado por concepto

emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.5.5 para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2016, numeral 3.1.5.5., ya que no se allegaron los estudios clínicos solicitados, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

B) MODIFICACIONES

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. SINALGEN FORTE 10mg / 325mg TABLETAS

Expediente : 20113430
Radicado : 2016111805
Fecha : 16/08/2016
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Mallinckrodt INC

Composición:

Cada tableta contiene hidrocodona bitartrato 10mg; acetaminofén 325 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén se indican para el alivio del dolor moderado hasta moderadamente severo.

Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona o Acetaminofén. Los pacientes que se conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

* Hepatotoxicidad:

Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte.

La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén.

La ingesta excesiva de Acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen Acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.
Instruya a los pacientes a buscar Acetaminofén o APAP en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga Acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000mg de Acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

* Hipersensibilidad/Anafilaxis:

Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes.

Se debe indicar al paciente que las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP a pacientes con alergia al Acetaminofén.

* Depresión Respiratoria:

La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

* Lesión craneana y aumento de la presión intracraneal:

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producenreacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos.

* Condiciones abdominales agudas:

La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

* Mal uso, abuso y desviación de opioides:

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén contienen Hidrocodona, un agonista opioide, Que se clasifica en Colombia como una sustancia con activo fiscalizado.

Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos, además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación.

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Precauciones:

* General:

Pacientes de riesgo especial:

Como con cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deberían utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Debeseguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse en presente.

* Reflejo de la tos:

Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Información para pacientes / cuidadores:

- No tome tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.
- Si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar suspenda la toma de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP y Acuda de manera inmediata al médico tratante.
- No tome más de 4000 miligramos de Acetaminofén por día. Llame a su médico si tomó más de la dosis recomendada.
- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales

como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades.

- El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.

- Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en lascantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la prescrita.

* Ensayos de laboratorio:

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

* Interacciones con medicamentos:

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de Hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo o de la Hidrocodona.

* Interacciones medicamento / ensayo de laboratorio:

Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacetico urinario.

* Carcinogénesis, Mutagénesis, impedimento de la fertilidad:

No se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la Hidrocodona o él Acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad.

Embarazo:

* Efectos Teratogénicos:

Embarazo categoría C: No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas.

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

* Efectos no Teratogénicos:

Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes.

Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.

La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia.

* Trabajo de parto y parto:

Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.

* Madres Lactantes:

Acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero el significado de sus efectos sobre los infantes lactantes no es conocido. No se conoce si la Hidrocodona se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los infanteslactantes a partir de Hidrocodona y Acetaminofén, debería tomarse una decisión con respecto a descontinuar la lactancia o descontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

* Uso Pediátrico:

La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

* Uso Geriátrico:

Estudios clínicos de las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardiaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Se conoce que la Hidrocodona y los principales metabolitos del Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos

presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal.

Hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén con monitorización continua.

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente incluyen: Sensación de mareo, sedación, náusea y vómito.

Estos efectos parecen presentarte con mayor prevalencia en los pacientes ambulatorios que en los no ambulatorios, y algunas de estas reacciones adversas pueden aliviarse si el paciente se acuesta.

Otras reacciones adversas incluyen:

* Sistema Nervioso Central:
Somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.

* Sistema Gastrointestinal:
La administración prolongada de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén puede producir estreñimiento.

* Sistema Genitourinario:
Espasmo uretral, espasmos de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con los opiáceos.

* Depresión Respiratoria:
Bitartrato de Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis, por acción directa sobre el centro respiratorio del tronco del encéfalo.

* Sentidos Especiales:
Casos de impedimento o pérdida permanente de la audición se reportaron predominantemente en pacientes con sobredosis crónica.

* Dermatológicas:
Sarpullido de la piel, prurito.

Los siguientes eventos adversos del medicamento deben tenerse en cuenta como efectos potenciales del Acetaminofén: Reacciones alérgicas, sarpullido, trombocitopenia, agranulocitosis.

Interacciones:
Interacciones con medicamentos: Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de Hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo o de la Hidrocodona.

Interacciones medicamento / ensayo de laboratorio:
Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacetico urinario.

Dosificación y Grupo Etario:
La dosificación deberá ajustarse de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta del paciente. Sin embargo, debería tenerse presente que la tolerancia a la Hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

La dosis usual de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP para adultos es:

Concentración del producto	Dosificación usual para adultos según sea necesario para el dolor	La dosificación total en 24 horas no debería exceder
5 mg / 325 mg	Una a dos tabletas cada cuatro a seis horas	12 tabletas
7,5 mg / 325 mg	Una tabletas cada cuatro a seis horas	8 tabletas
10 mg / 325 mg	Una tabletas cada cuatro a seis horas	6 tabletas

Vía de Administración: Oral

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

- Evaluación Farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en las normas farmacológicas.
- Inserto para el Paciente versión 2.0 de 12/08/2016.
- Información para Prescribir versión 2.0 de 12/08/2016 (SmPC V 18.0 Rev 04/2016)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia (hidrocodona bitartrato 10 mg; acetaminofén 325 mg tabletas) únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene hidrocodona bitartrato 10 mg; acetaminofén 325 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén se indican para el alivio del dolor moderado hasta moderadamente severo.

Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona o Acetaminofén. Los pacientes que se conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

*** Hepatotoxicidad:**
Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte.

La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén.

La ingesta excesiva de Acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen Acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.
Instruya a los pacientes a buscar Acetaminofén o APAP en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga Acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000mg de Acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

*** Hipersensibilidad/Anafilaxis:**

Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes.

Se debe indicar al paciente que las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP a pacientes con alergia al Acetaminofén.

*** Depresión Respiratoria:**
La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

*** Lesión craneana y aumento de la presión intracraneal:**
Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producenreacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos.

*** Condiciones abdominales agudas:**
La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

*** Mal uso, abuso y desviación de opioides:**
Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén contienen Hidrocodona, un agonista opioide, Que se clasifica en Colombia como una sustancia con activo fiscalizado.

Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos, además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación.

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería

considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Precauciones:

*** General:**

Pacientes de riesgo especial:

Como con cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deberían utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Debeseguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse en presente.

*** Reflejo de la tos:**

Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Información para pacientes / cuidadores:

- **No tome tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.**
- **Si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar suspenda la toma de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP y Acuda de manera inmediata al médico tratante.**
- **No tome más de 4000 miligramos de Acetaminofén por día. Llame a su médico si tomó más de la dosis recomendada.**
- **Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades.**
- **El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.**

- **Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en lascantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la prescrita.**

*** Ensayos de laboratorio:**

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

*** Interacciones con medicamentos:**
Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de Hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo o de la Hidrocodona.

*** Interacciones medicamento / ensayo de laboratorio:**
Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacetico urinario.

*** Carcinogénesis, Mutagénesis, impedimento de la fertilidad:**
No se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la Hidrocodona o él Acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad.

Embarazo:
*** Efectos Teratogénicos:**
Embarazo categoría C: No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas.

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

*** Efectos no Teratogénicos:**
Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes.

Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.

La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia.

*** Trabajo de parto y parto:**
Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.

*** Madres Lactantes:**
Acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero el significado de sus efectos sobre los infantes lactantes no es conocido. No se conoce si la Hidrocodona se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los infanteslactantes a partir de Hidrocodona y Acetaminofén, debería tomarse una decisión con respecto a descontinuar la lactancia o descontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

*** Uso Pediátrico:**
La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

*** Uso Geriátrico:**
Estudios clínicos de las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardiaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

Se conoce que la Hidrocodona y los principales metabolitos del Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal.

Hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén con monitorización continua.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente incluyen: Sensación de mareo, sedación, náusea y vómito.

Estos efectos parecen presentarte con mayor prevalencia en los pacientes ambulatorios que en los no ambulatorios, y algunas de estas reacciones adversas pueden aliviarse si el paciente se acuesta.

Otras reacciones adversas incluyen:

*** Sistema Nervioso Central:**
Somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.

*** Sistema Gastrointestinal:**
La administración prolongada de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén puede producir estreñimiento.

*** Sistema Genitourinario:**
Espasmo uretral, espasmos de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con los opiáceos.

*** Depresión Respiratoria:**
Bitartrato de Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis, por acción directa sobre el centro respiratorio del tronco del encéfalo.

*** Sentidos Especiales:**
Casos de impedimento o pérdida permanente de la audición se reportaron predominantemente en pacientes con sobredosis crónica.

*** Dermatológicas:**
Sarpullido de la piel, prurito.

Los siguientes eventos adversos del medicamento deben tenerse en cuenta como efectos potenciales del Acetaminofén: Reacciones alérgicas, sarpullido, trombocitopenia, agranulocitosis.

Interacciones:
Interacciones con medicamentos: Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de Hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo o de la Hidrocodona.

Interacciones medicamento / ensayo de laboratorio:
Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacetico urinario.

Dosificación y Grupo Etario:
La dosificación deberá ajustarse de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta del paciente. Sin embargo, debería tenerse presente que la tolerancia a la Hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

La dosis usual de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP para adultos es:

Concentración del producto	Dosificación usual para adultos según sea necesario para el dolor	La dosificación total en 24 horas no debería exceder
10 mg / 325 mg	Una tabletas cada cuatro a seis horas	6 tabletas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la dosis máxima por toma y cantidad máxima diaria según concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., para la concentración de 325 mg y 5 mg de hidrocodona.

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. MOBILE CÁPSULAS

Expediente : 20113474

Radicado : 2016112478
Fecha : 17/08/2016
Interesado : Healthy América Colombia S.A.S
Fabricante : Robinson Pharma Inc.

Composición: Cada cápsula contiene: glucosamina sulfato (2KCl) 500 mg, condroitina sulfato sódica usp 400 mg y metilsulfonilmetano 200 mg.

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento alternativo en el manejo sintomático de osteoartrosis (osteoartritis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros medicamentos y medidas no farmacológicas o las mismas no han podido implementarse en ellas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual a la Glucosamina, embarazo, lactancia, fenilcetonuria, insuficiencia renal severa.

Precauciones y Advertencias: En pacientes tratados con anticoagulantes orales se recomienda mantener vigilancia estrecha de los indicadores apropiados (TP. TTP, sangría, Etc.) Para hacer ajustesnecesarios. Puede presentarse intolerancia gástrica transitoria y reversible. Se recomienda tomarse con las comidas principales.

Reacciones Adversas: No se conocen

Interacciones: La administración oral de Glucosamina puede favorecer la absorción gastrointestinal de la tetraciclina y reducir la de la penicilina y el cloranfenicol cuando esadministrado concomitantemente por vía oral. No existe interacción con analgésicos antiinflamatorios.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: Tomar una cápsula al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar con estudios clínicos la utilidad de la concentración de 200 mg de metilsulfonilmetano en la asociación.

3.1.6.3. VELETRI® POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 20113496
Radicado : 2016112752
Fecha : 17/08/2016
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Patheon Italia S.P.A.

Composición: Cada vial contiene epoprostenol sódico equivalente a epoprostenol 0.5mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable para infusión I.V

Indicaciones:
* Diálisis Renal: Veletri® se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo.
* Hipertensión Arterial Pulmonar: Veletri® está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología clase funcional III-IV de la OMS y PAH de etiología idiopática o hereditaria o PAH asociada a enfermedad de tejido conectivo.

Contraindicaciones:
* En pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
* Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a una disfunción ventricular izquierda grave.
* No debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis.
* Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular.
* Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.

Precauciones: Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

Precauciones y Advertencias:
El pH de la “Solución lista para usar” diluida disminuye con la dilución, desde 12,0 para concentración de 90.000 ng/mL, 11,7 para concentración de 45.000 ng/mL a 11,0 para concentración de 3.000 ng/mL

Por consiguiente, el uso intravenoso periférico se debe restringir únicamente a corta duración, usando bajas concentraciones.

Debido al pH elevado de las soluciones finales para perfusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consiguiente de daño tisular.

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente libre de sodio.

Veletri® es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares durante la perfusión desaparecen en 30 minutos después de finalizar la administración.

Veletri® es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria,complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado.

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de Veletri®, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar pérdida de conciencia.

Durante la administración de Veletri® se deben monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Veletri® puede disminuir o aumentar la frecuencia cardíaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardíaca basal como de la velocidad de perfusión a la que se administra Veletri®.

Los efectos de Veletri® sobre la frecuencia cardíaca pueden estar enmascarados por el uso concomitante de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.

Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arteria coronaria.

Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados.

Hipertensión arterial pulmonar:
Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar asociado a enfermedad pulmonar venooclusiva. Veletri® no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de inicio de la dosis.

Se debe evitar una retirada o una interrupción brusca de la perfusión, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. Una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar que ocasione mareo, astenia y aumento de disnea, y puede conducir a la muerte.

Veletri® se administra en perfusión continua a través de un catéter venoso central permanente mediante una pequeña bomba de perfusión portátil.

En consecuencia, el tratamiento con Veletri® requiere el compromiso por parte del paciente de una reconstitución estéril del fármaco, la administración del fármaco, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a una educación intensa y continua del paciente.

Se debe adoptar una técnica estéril para preparar el fármaco y para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de Veletri® pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar Veletri® en lahipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con Veletri® se necesite durante periodos prolongados, posiblemente años, y se debe considerar detenidamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de perfusión.

Diálisis renal:
El efecto hipotensor de Veletri® se puede ver incrementado por el uso de tampón acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con Veletri®, hay que asegurarse de que el gasto cardiaco se incrementa al menos de forma que no disminuya el aporte de oxígeno al tejido periférico.

Veletri® no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol se ha utilizado con éxito en lugar de heparina en la diálisis renal, pero, en un pequeño porcentaje de las diálisis, se ha producido coagulación en el circuito de esta, precisándose la interrupción de la misma. Cuando epoprostenol se utiliza solo, pueden no ser fiables determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.

Embarazo:
Hay datos limitados relativos al uso de epoprostenol en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción.
Dada la ausencia de otros fármacos alternativos, se puede usar epoprostenol en mujeres que desean continuar con su embarazo, a pesar del riesgo conocido de hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si epoprostenol o sus metabolitos se excretan en leche humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Veletri®.

Fertilidad:
No hay datos sobre los efectos de epoprostenol sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios de reproducción en animales no mostraron efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas, órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ≥ 1/10 (≥ 10%), frecuentes ≥ 1/100 y < 1/10 (≥ 1% y < 10%), poco frecuentes ≥ 1/1.000 y < 1/100 (≥ 0,1% y < 1%), raras ≥1/10.000 y < 1/1.000 (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raras < 1/10.000 (< 0,01%), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Sepsis, septicemia (principalmente relacionada con el sistema de administración de Veletri®)[1]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones (p.ej., pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, postprocedimiento, retroperitoneal)
Trastornos endocrinos	
Muy raros	Hipertiroidismo
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raros	Agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Taquicardia[2], bradicardia[3]
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)

Frecuentes	Hipotensión
Muy raros	Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal
Poco frecuentes	Boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea
Poco frecuentes	Sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de mandíbula
Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección*, dolor torácico
Raros	Infección local*
Muy raros	Eritema en el lugar de la perfusión*, oclusión del catéter I.V. largo*, desfallecimiento, opresión en el pecho
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles de glucosa en sangre
*Asociado con el sistema de administración de epoprostenol	
[1] Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causado por microorganismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos Micrococcus).	
[2] Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de epoprostenol de 5ng/kg/min e inferiores.	
[3] Ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de epoprostenol superiores a 5 ng/kg/min. Tras la administración por vía intravenosa de una dosis de epoprostenol equivalente a 30 ng/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable de la presión arterial sistólica y diastólica.	

Interacciones:
Cuando Veletri® se administra a pacientes que reciben anticoagulantes de forma concomitante, se aconseja una monitorización estándar de los anticoagulantes.

Los efectos vasodilatadores de Veletri® pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Como se ha notificado con otros análogos de prostaglandinas, Veletri® puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (tPA) por incremento del aclaramiento hepático del tPA.

Cuando se utilizan de forma concomitante AINEs u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con Veletri®.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con Veletri®, lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina

Dosificación y Grupo Etario:
*Veletri® está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

*Hipertensión arterial pulmonar: El tratamiento solo debe ser iniciado y monitorizado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

*Búsqueda de dosis de corta duración (aguda): Este proceso debe realizarse en un hospital con un equipo de reanimación apropiado.

Para determinar la velocidad de perfusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración en el que el fármaco se administre a través de una vía venosa central o periférica.

La perfusión se inicia a 2 ng/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se consiga el beneficio hemodinámico máximo o se produzcan efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

Si la velocidad de perfusión inicial de 2 ng/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

Perfusión continúa de larga duración:
La perfusión continua de larga duración de Veletri® se debe administrar a través de un catéter venoso central. Se pueden utilizar perfusiones intravenosas periféricas temporales hasta que se establezca el acceso central.

Las perfusiones de larga duración deben iniciarse a 4 ng/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerada determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es inferior a 5 ng/kg/min, la perfusión de larga duración debe comenzar a la mitad de la velocidad de perfusión máxima tolerada.

Ajuste de dosis:
Los cambios en la velocidad de perfusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar del paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de Veletri®.

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de perfusión se debe incrementar en 1 a 2 ng/kg/min a intervalos de duración suficiente para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de al menos 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, se debe observar al paciente, controlando la presión arterial en posición erecta y en decúbito supino, así como la frecuencia cardíaca, durante varias horas para garantizar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la perfusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con las dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer necesaria una disminución de la velocidad de perfusión, aunque las reacciones adversas se pueden resolver a veces sin ajuste de dosis. Las reducciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis.

Se debe evitar la retirada brusca de Veletri® o grandes reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote fatal. Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo, pérdida de conciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de Veletri® se deben ajustar únicamente bajo indicación médica.

Diálisis renal:
Veletri® es adecuado solo para perfusión continua, bien por vía intravascular o en la sangre que alimenta el dializador.

Se ha comprobado que la siguiente pauta de perfusión es eficaz en adultos:
Antes de la diálisis: 4 ng/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos.
Durante la diálisis: 4 ng/kg/min en la entrada arterial del dializador.

Se debe suspender la perfusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal solo se debe sobrepasar con una estrecha monitorización de la presión arterial del paciente.

Pacientes de edad avanzada:
No se dispone de información específica sobre el uso de Veletri® en pacientes mayores de 65 años para diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardiaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de epoprostenol en niños menores de 18 años.

Vía de Administración: Intravenosa
Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada vial contiene epoprostenol sódico equivalente a epoprostenol 0.5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable para infusión I.V

Indicaciones:

* **Diálisis Renal: Veletri® se indica en la diálisis renal cuando el uso de heparina conlleve a un alto riesgo de ocasionar o agravar el sangrado, o cuando el uso de heparina se contraindique por otro motivo.**
* **Hipertensión Arterial Pulmonar: Veletri® está indicado en la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) con el fin de mejorar la capacidad para el ejercicio. Los estudios en los que se estableció la eficacia incluyeron predominantemente pacientes con sintomatología clase funcional III-IV de la OMS y PAH de etiología idiopática o hereditaria o PAH asociada a enfermedad de tejido conectivo.**

Contraindicaciones:

* **En pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.**
* **Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a una disfunción ventricular izquierda grave.**

* **No debería ser utilizado de forma crónica en los pacientes que desarrollan un edema pulmonar durante el periodo de ajuste de la dosis.**
* **Se debe tener cuidado en evitar la extravasación durante su administración y el consiguiente riesgo de lesión tisular.**
* **Es recomendable efectuar una monitorización estándar de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben simultáneamente fármacos anticoagulantes.**

Precauciones: Se han comunicado elevaciones en las concentraciones séricas de glucosa.

Precauciones y Advertencias:
El pH de la "Solución lista para usar" diluida disminuye con la dilución, desde 12,0 para concentración de 90.000 ng/mL, 11,7 para concentración de 45.000 ng/mL a 11,0 para concentración de 3.000 ng/mL

Por consiguiente, el uso intravenoso periférico se debe restringir únicamente a corta duración, usando bajas concentraciones.

Debido al pH elevado de las soluciones finales para perfusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consiguiente de daño tisular.

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente libre de sodio.

Veletri® es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares durante la perfusión desaparecen en 30 minutos después de finalizar la administración.

Veletri® es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado.

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de Veletri®, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar pérdida de conciencia.

Durante la administración de Veletri® se deben monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Veletri® puede disminuir o aumentar la frecuencia cardíaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardíaca basal como de la velocidad de perfusión a la que se administra Veletri®.

Los efectos de Veletri® sobre la frecuencia cardíaca pueden estar enmascarados por el uso concomitante de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.

Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arteria coronaria.

Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados.

Hipertensión arterial pulmonar:
Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar asociado a enfermedad pulmonar venooclusiva. Veletri® no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de inicio de la dosis.

Se debe evitar una retirada o una interrupción brusca de la perfusión, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. Una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar que ocasione mareo, astenia y aumento de disnea, y puede conducir a la muerte.

Veletri® se administra en perfusión continua a través de un catéter venoso central permanente mediante una pequeña bomba de perfusión portátil.

En consecuencia, el tratamiento con Veletri® requiere el compromiso por parte del paciente de una reconstitución estéril del fármaco, la administración del fármaco, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a una educación intensa y continua del paciente.

Se debe adoptar una técnica estéril para preparar el fármaco y para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de Veletri® pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar Veletri® en lahipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con Veletri® se necesite durante periodos prolongados, posiblemente años, y se debe considerar detenidamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de perfusión.

Diálisis renal:

El efecto hipotensor de Veletri® se puede ver incrementado por el uso de tampón acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con Veletri®, hay que asegurarse de que el gasto cardiaco se incrementa al menos de forma que no disminuya el aporte de oxígeno al tejido periférico.

Veletri® no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol se ha utilizado con éxito en lugar de heparina en la diálisis renal, pero, en un pequeño porcentaje de las diálisis, se ha producido coagulación en el circuito de esta, precisándose la interrupción de la misma. Cuando epoprostenol se utiliza solo, pueden no ser fiables determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.

Embarazo:
Hay datos limitados relativos al uso de epoprostenol en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales en términos de toxicidad para la reproducción.
Dada la ausencia de otros fármacos alternativos, se puede usar epoprostenol en mujeres que desean continuar con su embarazo, a pesar del riesgo conocido de hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si epoprostenol o sus metabolitos se excretan en leche humana. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Veletri®.

Fertilidad:
No hay datos sobre los efectos de epoprostenol sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios de reproducción en animales no mostraron efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas, órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ≥ 1/10 (≥ 10%), frecuentes ≥ 1/100 y < 1/10 (≥ 1% y < 10%), poco frecuentes ≥ 1/1.000 y < 1/100 (≥ 0,1% y < 1%), raras ≥1/10.000 y < 1/1.000 (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raras < 1/10.000 (< 0,01%), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	**Sepsis, septicemia (principalmente relacionada con el sistema de administración de Veletri®)[1]**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	**Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones (p.ej., pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, postprocedimiento, retroperitoneal)**
Trastornos endocrinos	
Muy raros	**Hipertiroidismo**
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	**Ansiedad, nerviosismo**
Muy raros	**Agitación**
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	**Cefalea**
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	**Taquicardia[2], bradicardia[3]**
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	**Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)**
Frecuentes	**Hipotensión**
Muy raros	**Palidez**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	**Edema pulmonar**
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	**Náuseas, vómitos, diarrea**
Frecuentes	**Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal**
Poco frecuentes	**Boca seca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	**Erupción cutánea**
Poco frecuentes	**Sudoración**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	**Dolor de mandíbula**
Frecuentes	**Artralgia**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	**Dolor (inespecífico)**
Frecuentes	**Dolor en el lugar de la inyección*, dolor torácico**
Raros	**Infección local***
Muy raros	**Eritema en el lugar de la perfusión*, oclusión del catéter I.V. largo*, desfallecimiento, opresión en el pecho**
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida	**Aumento de los niveles de glucosa en sangre**
***Asociado con el sistema de administración de epoprostenol**	
[1] Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causado por microorganismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos Micrococcus).	
[2] Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de epoprostenol de 5ng/kg/min e inferiores.	
[3] Ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de epoprostenol superiores a 5 ng/kg/min. Tras la administración por vía	

intravenosa de una dosis de epoprostenol equivalente a 30 ng/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable de la presión arterial sistólica y diastólica.

Interacciones:
Cuando Veletri® se administra a pacientes que reciben anticoagulantes de forma concomitante, se aconseja una monitorización estándar de los anticoagulantes.

Los efectos vasodilatadores de Veletri® pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Como se ha notificado con otros análogos de prostaglandinas, Veletri® puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (tPA) por incremento del aclaramiento hepático del tPA.

Cuando se utilizan de forma concomitante AINEs u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con Veletri®.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con Veletri®, lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina

Dosificación y Grupo Etario:
***Veletri® está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.**

***Hipertensión arterial pulmonar: El tratamiento solo debe ser iniciado y monitorizado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.**

***Búsqueda de dosis de corta duración (aguda): Este proceso debe realizarse en un hospital con un equipo de reanimación apropiado.**

Para determinar la velocidad de perfusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración en el que el fármaco se administre a través de una vía venosa central o periférica.

La perfusión se inicia a 2 ng/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se consiga el beneficio hemodinámico máximo o se produzcan efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

Si la velocidad de perfusión inicial de 2 ng/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

Perfusión continúa de larga duración:
La perfusión continua de larga duración de Veletri® se debe administrar a través de un catéter venoso central. Se pueden utilizar perfusiones intravenosas periféricas temporales hasta que se establezca el acceso central.

Las perfusiones de larga duración deben iniciarse a 4 ng/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerada determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es inferior a 5 ng/kg/min, la perfusión de larga duración debe comenzar a la mitad de la velocidad de perfusión máxima tolerada.

Ajuste de dosis:
Los cambios en la velocidad de perfusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar del paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de Veletri®.

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de perfusión se debe incrementar en 1 a 2 ng/kg/min a intervalos de duración suficiente para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de al menos 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, se debe observar al paciente, controlando la presión arterial en posición erecta y en decúbito supino, así como la frecuencia cardíaca, durante varias horas para garantizar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la perfusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con las dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer necesaria una disminución de la velocidad de perfusión, aunque las reacciones adversas se pueden resolver a veces sin ajuste de dosis. Las reducciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis.

Se debe evitar la retirada brusca de Veletri® o grandes reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote fatal. Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo, pérdida de conciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de Veletri® se deben ajustar únicamente bajo indicación médica.

Diálisis renal:

Veletri® es adecuado solo para perfusión continua, bien por vía intravascular o en la sangre que alimenta el dializador.

Se ha comprobado que la siguiente pauta de perfusión es eficaz en adultos:
Antes de la diálisis: 4 ng/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos.
Durante la diálisis: 4 ng/kg/min en la entrada arterial del dializador.

Se debe suspender la perfusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal solo se debe sobrepasar con una estrecha monitorización de la presión arterial del paciente.

Pacientes de edad avanzada:
No se dispone de información específica sobre el uso de Veletri® en pacientes mayores de 65 años para diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardiaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de epoprostenol en niños menores de 18 años.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.1.0.0.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.

3.1.6.4. DEFEROL 50,000 UI CÁPSULAS

Expediente : 20107044
Radicado : 2016035552
Fecha : 18/08/2016
Interesado : Procaps S.A
Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene: colecalciferol 50,000 UI.

Forma farmacéutica: Cápsula de Gelatina Blanda

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones:
Contraindicado en enfermedades asociadas con hipercalcemia, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o cuando exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:
En caso de insuficiencia hepática o biliar se puede producir una incapacidad para absorber el Colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual forma, el hígado es necesario para producir el calcidiol, por lo que en caso de insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D. El riñón da lugar al calcitriol, y en caso de insuficiencia renal grave (ClCr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución importante de los efectos farmacológicos de la vitamina D. La 1-alfa-hidroxilasa es activada por la paratohormona, por lo que en hiporatiroidismo se puede disminuir la actividad del Colecalciferol.

En pacientes con arritmia cardíaca y tratamiento con vitamina D se debe monitorizar en todo momento la calcemia, ya que podría producir arritmias.

Se debe controlar la calcemia en pacientes con litiasis renal en tratamiento con vitamina D, dado que el incremento en la absorción del calcio puede agravar el cuadro. En caso de tratamiento con digitálicos se deben controlar los niveles de calcemia en aquellos que reciban conjuntamente calcio o suplementos de vitamina D, ya que la hipercalcemia puede potenciar los efectos y toxicidad de la digoxina.

Precaución en pacientes con patologías que afecten la capacidad del intestino para absorber la vitamina D, como síndrome de malabsorción, enfermedad de Crohn o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Reacciones Adversas:
Los eventos adversos más frecuentes son: sensación de fatiga, somnolencia, cefalea, pérdida de apetito, sequedad bucal, sabor metálico en la boca, náuseas y vómitos. La ingesta excesiva de vitamina D puede ocasionar síntomas de toxicidad.

Dosis diarias igual o superior a 50,000 UI pueden causar síntomas tóxicos en niños y adultos, tales como hipercalcemia, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, poliuria, diarrea y deshidratación

Interacciones:
La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoesteroides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con preparados de calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como fenobarbital y difenilhidantoína sódica.

En estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D se reducen al parecer debido a que estos anticonvulsivantes aceleran su metabolismo a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides también aceleran la depuración o eliminación de la vitamina D.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis recomendada: 1 cápsula semanal por 4 a 8 semanas, seguida de una capsula mensual o de acuerdo a criterio médico.

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. 2016007574generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016 numeral 3.1.6.5.Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el al Auto No. 2016007574 generado por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.6.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene: colecalciferol 50,000 UI.

Forma farmacéutica: Cápsula de Gelatina Blanda

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones:

Contraindicado en enfermedades asociadas con hipercalcemia, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vitamina D3, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o cuando exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias:
En caso de insuficiencia hepática o biliar se puede producir una incapacidad para absorber el Colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual forma, el hígado es necesario para producir el calcidiol, por lo que en caso de insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D. El riñón da lugar al calcitriol, y en caso de insuficiencia renal grave (ClCr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución importante de los efectos farmacológicos de la vitamina D. La 1-alfa-hidroxilasa es activada por la paratohormona, por lo que en hiporatiroidismo se puede disminuir la actividad del Colecalciferol.

En pacientes con arritmia cardíaca y tratamiento con vitamina D se debe monitorizar en todo momento la calcemia, ya que podría producir arritmias.

Se debe controlar la calcemia en pacientes con litiasis renal en tratamiento con vitamina D, dado que el incremento en la absorción del calcio puede agravar el cuadro. En caso de tratamiento con digitálicos se deben controlar los niveles de calcemia en aquellos que reciban conjuntamente calcio o suplementos de vitamina D, ya que la hipercalcemia puede potenciar los efectos y toxicidad de la digoxina.

Precaución en pacientes con patologías que afecten la capacidad del intestino para absorber la vitamina D, como síndrome de malabsorción, enfermedad de Crohn o en resecciones quirúrgicas intestinales.

Reacciones Adversas:
Los eventos adversos más frecuentes son: sensación de fatiga, somnolencia, cefalea, pérdida de apetito, sequedad bucal, sabor metálico en la boca, náuseas y vómitos. La ingesta excesiva de vitamina D puede ocasionar síntomas de toxicidad.

Dosis diarias igual o superior a 50,000 UI pueden causar síntomas tóxicos en niños y adultos, tales como hipercalcemia, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, poliuria, diarrea y deshidratación

Interacciones:
La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoesteroides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con preparados de calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como fenobarbital y difenilhidantoína sódica.

En estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D se reducen al parecer debido a que estos anticonvulsivantes aceleran su metabolismo a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides también aceleran la depuración o eliminación de la vitamina D.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis recomendada: 1 cápsula semanal por 4 a 8 semanas, seguida de una capsula mensual o de acuerdo a criterio médico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.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. CALCIO 600 mg, VITAMINA D3 500UI, TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20113900
Radicado : 2016117382
Fecha : 25/08/2016
Interesado : Pfizer Pfe Colombia S.A.S
Fabricante : Wyeth Pharmaceutical Co. Ltd.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene carbonato de calcio 1578.947 mg corresponden a 600 mg de calcio elemental, vitamina D3 7.1 mg corresponde a 500 UI de vitamina D

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:
Coadyuvante en el manejo de preventivo de deficiencias orgánicas de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de osteoporosis.

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

* Insuficiencia renal
* Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y Advertencias:
* Manténgase fuera del alcance de los niños.
* No exceda la dosis recomendada
* Embarazo y lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.
* Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones Adversas:
Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de Calcio/Vitamina D, y están listados de acuerdo al sistema de órganos:

*Gastrointestinal:
Distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, nausea, vómito.

*Metabolismo y trastornos nutricionales:
Hipercalcemia

*Renal y trastornos urinarios:
Hipercalciuria, nefrolitiasis.

Interacciones:
Se debe consultar al médico antes de consumir esté producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos: Una tableta al día con las comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene carbonato de calcio 1578.947 mg corresponden a 600 mg de calcio elemental, vitamina D3 7.1 mg corresponde a 500 UI de vitamina D

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:
Coadyuvante en el manejo de preventivo de deficiencias orgánicas de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de osteoporosis.

Contraindicaciones:
* **Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.**
* **Insuficiencia renal**
* **Hipercalcemia e hipercalciuria.**

Precauciones y Advertencias:
* **Manténgase fuera del alcance de los niños.**
* **No exceda la dosis recomendada**
* **Embarazo y lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.**
* **Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.**

Reacciones Adversas:
Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de Calcio/Vitamina D, y están listados de acuerdo al sistema de órganos:

***Gastrointestinal:**
Distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, nausea, vómito.

***Metabolismo y trastornos nutricionales:**
Hipercalcemia

***Renal y trastornos urinarios:**
Hipercalciuria, nefrolitiasis.

Interacciones:

Se debe consultar al médico antes de consumir esté producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Una tableta al día con las comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

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

3.1.6.6. GLUCOSAMINA 1500mg / CONDROITINA 1200mg POLVO PARA RECONSTITUIR

Expediente : 20113624
Radicado : 2016113953
Fecha : 19/08/2016
Interesado : American Generics S.A.S
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada sobre de 4,7 g de polvo contiene: glucosamina clorhidrato 1500 mg y condroitina sulfato sódica 1200mg.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral.

Indicaciones:
Coadyuvante en el manejo de la osteoartrosis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual a la Glucosamina, embarazo, lactancia, fenilcetonuria, insuficiencia renal severa. Menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos se recomienda monitorizar los niveles de lípidos en sangre, ya que se han observado casos de hipercolesterolemia en pacientes tratados con Glucosamina.

Tras el inicio de la terapia con Glucosamina, se han descrito síntomas de asma exacerbados, que desaparecieron tras retirar el tratamiento. Estos pacientes deberán, por lo tanto, ser conscientes del posible empeoramiento de sus síntomas cuando inicien tratamiento con Glucosamina.

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños y jóvenes menores de 18 años, razón por la cual debe de evitarse la administración enestos pacientes.

Insuficiencia cardiaca y/o renal: en muy raras ocasiones en estos pacientes se ha descrito algún caso de edema y/o retención de agua. Este fenómeno, puede ser atribuido al efecto osmótico de Condroitina sulfato.

Reacciones Adversas:
Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Glucosamina:
Frecuentes: cefalea, cansancio, náuseas, dolor abdominal, indigestión, diarrea, constipación,
Poco frecuentes: vómitos, rash, picor, rubor.
Frecuencia no conocida: vértigos, asma agravada, angioedema, urticaria, control insuficiente de la diabetes mellitus, hipercolesterolemia, edema, edema periférico.

Condroitina:
Raras: náuseas, alteraciones gastrointestinales.
Muy raras: edema, retención de agua, reacción de tipo alérgico.

Interacciones:
Glucosamina: se dispone de datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Glucosamina, pero se han descrito incrementos del parámetro INR con anticoagulantes cumarínicos (warfarina y acenocumarol).

Los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos deben, por lo tanto, ser estrechamente monitorizados en el momento de iniciar o finalizar el tratamiento con Glucosamina.

El tratamiento simultáneo de Glucosamina con tetraciclinas puede incrementar la absorción yconcentraciones séricas de las tetraciclinas, pero la relevancia clínica de esta interacción es probablemente limitada.

Debido a la limitada documentación disponible sobre posibles interacciones medicamentosas con Glucosamina, se debe estar alerta ante un cambio en la respuesta o concentración de medicamentos que se administren simultáneamente.

Condroitina: Ninguna descrita

Dosificación y Grupo Etario:
Se recomienda la administración diaria de 1 sobre. Vierta todo el contenido del sobre en un vaso con agua fría, revuelva hasta que se disuelva completamente. Consumase inmediatamente después de reconstituido.
Para pacientes mayores de 18 años

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada sobre de 4,7 g de polvo contiene: glucosamina clorhidrato 1500 mg y condroitina sulfato sódica 1200mg.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral.

Indicaciones:
Coadyuvante en el manejo de la osteoartrosis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad individual a la Glucosamina, embarazo, lactancia, fenilcetonuria, insuficiencia renal severa. Menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos se recomienda monitorizar los niveles de lípidos en sangre, ya que se han observado casos de hipercolesterolemia en pacientes tratados con Glucosamina.

Tras el inicio de la terapia con Glucosamina, se han descrito síntomas de asma exacerbados, que desaparecieron tras retirar el tratamiento. Estos pacientes deberán, por lo tanto, ser conscientes del posible empeoramiento de sus síntomas cuando inicien tratamiento con Glucosamina.

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños y jóvenes menores de 18 años, razón por la cual debe de evitarse la administración enestos pacientes.

Insuficiencia cardiaca y/o renal: en muy raras ocasiones en estos pacientes se ha descrito algún caso de edema y/o retención de agua. Este fenómeno, puede ser atribuido al efecto osmótico de Condroitina sulfato.

Reacciones Adversas:
Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Glucosamina:
Frecuentes: cefalea, cansancio, náuseas, dolor abdominal, indigestión, diarrea, constipación,
Poco frecuentes: vómitos, rash, picor, rubor.
Frecuencia no conocida: vértigos, asma agravada, angioedema, urticaria, control insuficiente de la diabetes mellitus, hipercolesterolemia, edema, edema periférico.

Condroitina:
Raras: náuseas, alteraciones gastrointestinales.
Muy raras: edema, retención de agua, reacción de tipo alérgico.

Interacciones:
Glucosamina: se dispone de datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Glucosamina, pero se han descrito incrementos del parámetro INR con anticoagulantes cumarínicos (warfarina y acenocumarol).

Los pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos deben, por lo tanto, ser estrechamente monitorizados en el momento de iniciar o finalizar el tratamiento con Glucosamina.

El tratamiento simultáneo de Glucosamina con tetraciclinas puede incrementar la absorción yconcentraciones séricas de las tetraciclinas, pero la relevancia clínica de esta interacción es probablemente limitada.

Debido a la limitada documentación disponible sobre posibles interacciones medicamentosas con Glucosamina, se debe estar alerta ante un cambio en la respuesta o concentración de medicamentos que se administren simultáneamente.

Condroitina: Ninguna descrita

Dosificación y Grupo Etario:
Se recomienda la administración diaria de 1 sobre. Vierta todo el contenido del sobre en un vaso con agua fría, revuelva hasta que se disuelva completamente. Consumase inmediatamente después de reconstituido.
Para pacientes mayores de 18 años

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Con fórmula

Norma Farmacológica: 5.3.0.0.N20

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

3.1.6.7. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619
Radicado : 2016113896
Fecha : 19/08/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:
Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección peneana suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:
Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).
- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomiende no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales
Priapismo:
Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

Insuficiencia Hepática:
La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Insuficiencia Renal:
La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Pacientes con Enfermedad Neurológica:
No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

Precauciones Generales:
Precauciones sobre la Administración:
Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

Enfermedad de Transmisión Sexual:
Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efectos Adversos de la Pareja Sexual:
Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:
Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.
No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:
Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:
Datos de los Estudios Clínicos:
Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:
Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común ≥ 1/10; Común ≥ 1/100, <1/10; No común ≥1/1000, <1/100; Raros ≥1/10000, <1/1000; Muy raros <1/10000).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral

	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo† En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

Poblaciones Especiales:
No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

Interacciones:
No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:
No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:
No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:
No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:
Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:
Dosis recomendadas:
Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* Pediátricos:

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador

2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).

3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina)y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).

4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en la el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.

5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:

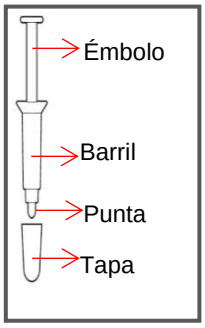

Fig. 1

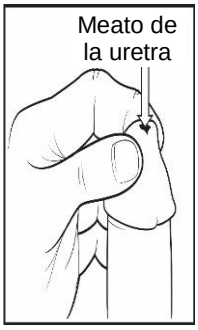

Fig. 2

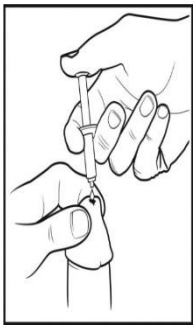

Fig. 3

Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

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 Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

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.

3.1.6.8. CALCIO 600mg, VITAMINA D3 1000 UI, MAGNESIO 50mg, ZINC 7.5mg, MANGANESO 1.75mg, COBRE 0.5mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20013901
Radicado : 2016117435/2016119484
Fecha : 25/08/2016

Interesado : Pfizer Pfe Colombia S.A.S
Fabricante : Wyeth Pharmaceutical Co. Ltd.

Composición: Cada tableta recubierta contiene: carbonato de calcio 600 mg; vitamina D3 1000 UI; magnesio 50 mg; zinc 7.5 mg; manganeso 1.75 mg y cobre 0.5 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales, prevención y tratamiento de osteoporosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia renal. Hipercalcemia e hipercalciuria

Precauciones y Advertencias:
Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Embarazo y lactancia:
Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando

Sobredosis:
En caso de sobredosis accidental, descontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones Adversas:
Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de Calcio/Vitamina D, y están listados de acuerdo al sistema de órganos:

* Gastrointestinal:
  Distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, nausea, vómito.
* Metabolismo y trastornos nutricionales:
  Hipercalcemia

* Renal y trastornos urinarios:
  Hipercalciuria, nefrolitiasis.

Interacciones:

Se debe consultar al médico antes de consumir esté producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos: Una tableta al día con las comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene: carbonato de calcio 600 mg; vitamina D3 1000 UI; magnesio 50 mg; zinc 7.5 mg; manganeso 1.75 mg y cobre 0.5 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de preventivo de deficiencias orgánicas de calcio, vitamina D y minerales, prevención y tratamiento de osteoporosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia renal. Hipercalcemia e hipercalciuria

Precauciones y Advertencias:
Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Embarazo y lactancia:
Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando

Sobredosis:
En caso de sobredosis accidental, descontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones Adversas:
Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de Calcio/Vitamina D, y están listados de acuerdo al sistema de órganos:

* **Gastrointestinal:**
  Distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, nausea, vómito.
* **Metabolismo y trastornos nutricionales:**
  Hipercalcemia
* **Renal y trastornos urinarios:**
  Hipercalciuria, nefrolitiasis.

Interacciones:
Se debe consultar al médico antes de consumir esté producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Una tableta al día con las comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

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

3.1.6.9. NAPROXENO SÓDICO 241mg + ACETAMINOFÉN 250 mg CÁPSULAS

Expediente : 20106866
Radicado : 2016033145 / 2016060234
Fecha : 05/05/2016
Fecha CR : 23/08/2016

Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene naproxeno sódico 241 mg, acetaminofén 250 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones:
- Antipirético
- Analgésico indicado en el tratamiento del dolor leve a moderado

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a los componentes del medicamento o a sus excipientes.
- Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINES
- Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, desordenes de la coagulación, Enfermedad Cardiovascular, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática moderada o severa.
- No administrar durante el tercer trimestre del embarazo y lactancia-
- En insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). En insuficiencia hepática moderada, se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Precauciones y Advertencias:
- No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan Acetaminofén solo o en combinación con otros medicamentos
- No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas
- No emplear en menores de 12 años
- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial
- Suspender al menos 1 – 2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.
- Efectos adversos que afectan el sistema nervioso central como confusión, agitación, alucinaciones, se presentan generalmente con sobredosis; sin embargo, los pacientes ancianos pueden presentar estos efectos con menores dosis que las personas jóvenes.
- No emplee este medicamento por más de 3 días para la fiebre, ni por más de 10 días para el dolor. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.
- El esquema posológico con Acetaminofén no deberá superar las 3 g por día repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para

los niños la dosis no debe superar los 40mg/kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10mg/kg por toma.

Reacciones Adversas:
Para el Acetaminofén:

- Dermatológicos: Rash Cutáneo
- Hematológicos: Anemia, Discrasias sanguíneas
- Hepáticos: Incremento de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, Hepatotoxicidad por sobredosis.
- Renales: Aumento de amonio, Nefrotoxicidad por sobredosis, Nefropatía analgésica.

Para el Naproxeno:

- Cardiovasculares: Edema y palpitaciones
- Sistema Nervioso Central: Cefalea, Vértigo, Mareo
- Dermatológicos: Prurito, rash cutáneo, equimosis.
- Metabólicos: Retención de líquidos
- Gastrointestinales: Dolor abdominal, constipación, nauseas, pirosis, dispepsia, diarrea, úlcera péptica y/o hemorragia digestiva

Interacciones:

El Naproxeno puede incrementar el efecto de anticoagulantes orales y de la heparina, incrementar el efecto de los hipoglucemiantes orales, aumentar la concentración plasmática del litio, aumentar la toxicidad del metotrexato, disminuir la actividad de los diuréticos y la efectividad de los antihipertensivos. En pacientes que reciben fenitoína puede ser necesario controlar su nivel plasmático y regular la dosis. La administración concomitante de Acetaminofén con etanol o con dosis altas o administración prolongada de drogas inductoras de enzimas microsomales hepáticas (barbitúricos, carbamazepina, isoniazida, rifampicina, hidantoínas). Aumenta su potencial hepatotóxico. Los β-bloqueadores incrementan los efectos farmacológicos del Acetaminofén, mientras que los anticonceptivos orales disminuyen su vida media. Acetaminofén puede disminuir los efectos de lamotrigina, diuréticos y zidovudina. No se han descrito interacciones entre Acetaminofén y Naproxeno.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada: 1 a 2 cápsulas blandas como inicio de tratamiento, y posteriormente una cápsula cada 8 a 12 horas. Dosis máxima 5 cápsulas/día. No se debe emplear en menores de 12 años.

Vía de Administración:Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir radicada bajo número 2016033145
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.6.3.., 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 blanda de gelatina contiene naproxeno sódico 241 mg equivalente a naproxeno base 220 mg, acetaminofén 250 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones:
- **Antipirético**
- **Analgésico indicado en el tratamiento del dolor leve a moderado**

Contraindicaciones:
- **Hipersensibilidad a los componentes del medicamento o a sus excipientes.**
- **Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINES**
- **Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, desordenes de la coagulación, Enfermedad Cardiovascular, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.**
- **Disfunción hepática moderada o severa.**
- **No administrar durante el tercer trimestre del embarazo y lactancia-**
- **En insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). En insuficiencia hepática moderada, se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.**
- **El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**

Precauciones y Advertencias:

- **No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan Acetaminofén solo o en combinación con otros medicamentos**
- **No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas**
- **No emplear en menores de 12 años**
- **Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial**
- **Suspender al menos 1 – 2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.**
- **Efectos adversos que afectan el sistema nervioso central como confusión, agitación, alucinaciones, se presentan generalmente con sobredosis; sin embargo, los pacientes ancianos pueden presentar estos efectos con menores dosis que las personas jóvenes.**
- **No emplee este medicamento por más de 3 días para la fiebre, ni por más de 10 días para el dolor. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico.**
- **El esquema posológico con Acetaminofén no deberá superar las 3 g por día repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40mg/kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10mg/kg por toma.**

Reacciones Adversas:
Para el Acetaminofén:

- **Dermatológicos: Rash Cutáneo**
- **Hematológicos: Anemia, Discrasias sanguíneas**
- **Hepáticos: Incremento de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, Hepatotoxicidad por sobredosis.**
- **Renales: Aumento de amonio, Nefrotoxicidad por sobredosis, Nefropatía analgésica.**

Para el Naproxeno:

- **Cardiovasculares: Edema y palpitaciones**
- **Sistema Nervioso Central: Cefalea, Vértigo, Mareo**
- **Dermatológicos: Prurito, rash cutáneo, equimosis.**
- **Metabólicos: Retención de líquidos**
- **Gastrointestinales: Dolor abdominal, constipación, nauseas, pirosis, dispepsia, diarrea, úlcera péptica y/o hemorragia digestiva**

Interacciones:

El Naproxeno puede incrementar el efecto de anticoagulantes orales y de la heparina, incrementar el efecto de los hipoglucemiantes orales, aumentar la concentración plasmática del litio, aumentar la toxicidad del metotrexato, disminuir la actividad de los diuréticos y la efectividad de los antihipertensivos. En pacientes

que reciben fenitoína puede ser necesario controlar su nivel plasmático y regular la dosis. La administración concomitante de Acetaminofén con etanol o con dosis altas o administración prolongada de drogas inductoras de enzimas microsomales hepáticas (barbitúricos, carbamazepina, isoniazida, rifampicina, hidantoínas). Aumenta su potencial hepatotóxico. Los β-bloqueadores incrementan los efectos farmacológicos del Acetaminofén, mientras que los anticonceptivos orales disminuyen su vida media. Acetaminofén puede disminuir los efectos de lamotrigina, diuréticos y zidovudina. No se han descrito interacciones entre Acetaminofén y Naproxeno.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada: 1 a 2 cápsulas blandas como inicio de tratamiento, y posteriormente una cápsula cada 8 a 12 horas. Dosis máxima 5 cápsulas/día. No se debe emplear en menores de 12 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta libre

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N40

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir radicada bajo número 2016033145.

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.

3.1.6.10. HEXA DEFITAL FAST LOCIÓN

Expediente : 20114972
Radicado : 2016130279
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Brobel S.R.L.

Composición: Cada 100 mL de loción contiene Dimeticona 4%

Forma Farmacéutica: Loción

Indicaciones:
Pediculicida

Contraindicaciones:
Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:

- Exclusivo para uso externo. Evitar el contacto con ojos, mucosas o lesiones cutáneas. Si esto sucede, lavar con abundante agua. No utilizar en caso de sensibilidad a los componentes de este producto.
- Discontinuar su uso en el caso que se presente irritación y consultar con su médico.
- No utilizar sobre la piel dañada.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Atención: Durante el tratamiento mantener el producto y el cabello alejado del fuego (llamas, cigarrillos encendidos y otras fuentes de ignición). Si accidentalmente se derrama el producto, la superficie puede quedar sumamente resbaladiza.

Reacciones Adversas:
Ninguna conocida

Interacciones:
Ninguna conocida

Dosificación y Grupo Etario:
Modo de uso: Aplicar sobre el cabello seco y distribuir de manera uniforme con los dedos, o peine, desde las raíces hasta las puntas.
Asegurarse de cubrir totalmente el cabello y el cuero cabelludo.

Dejar actuar 15 minutos y retirar mediante un lavado con shampoo de uso habitual. Puede ser necesario más de un lavado para remover totalmente el producto.

Se recomienda repetir la aplicación siete días después para eliminar las liendres residuales que pudieran eclosionar.
Rinde en promedio hasta 6 aplicaciones de acuerdo al largo del cabello. Se recomienda la utilización de peine fino para la eliminación de las liendres.

La persona infectada deberá utilizar gorros de ducha, peines, toallas, de uso individual para evitar contagios.

En caso de ingestión accidental o intoxicación acuda inmediatamente al médico y muéstrele la etiqueta o el envase. Niños mayores de 1 año. Los niños menores de 12 meses sólo se trataran bajo supervisión médica.

Vía de administración: Tópica (capilar)

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada ls 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 100 mL de loción contiene Dimeticona 4%

Forma Farmacéutica: Loción

Indicaciones:
Pediculicida

Contraindicaciones:
Ninguna conocida

Precauciones y Advertencias:

- **Exclusivo para uso externo. Evitar el contacto con ojos, mucosas o lesiones cutáneas. Si esto sucede, lavar con abundante agua. No utilizar en caso de sensibilidad a los componentes de este producto.**
- **Discontinuar su uso en el caso que se presente irritación y consultar con su médico.**
- **No utilizar sobre la piel dañada.**
- **Mantener fuera del alcance de los niños.**
- **Atención: Durante el tratamiento mantener el producto y el cabello alejado del fuego (llamas, cigarrillos encendidos y otras fuentes de ignición). Si accidentalmente se derrama el producto, la superficie puede quedar sumamente resbaladiza.**

Reacciones Adversas:
Ninguna conocida

Interacciones:
Ninguna conocida

Dosificación y Grupo Etario:
Modo de uso: Aplicar sobre el cabello seco y distribuir de manera uniforme con los dedos, o peine, desde las raíces hasta las puntas.
Asegurarse de cubrir totalmente el cabello y el cuero cabelludo.

Dejar actuar 15 minutos y retirar mediante un lavado con shampoo de uso habitual. Puede ser necesario más de un lavado para remover totalmente el producto.

Se recomienda repetir la aplicación siete días después para eliminar las liendres residuales que pudieran eclosionar.
Rinde en promedio hasta 6 aplicaciones de acuerdo al largo del cabello. Se recomienda la utilización de peine fino para la eliminación de las liendres.

La persona infectada deberá utilizar gorros de ducha, peines, toallas, de uso individual para evitar contagios.

En caso de ingestión accidental o intoxicación acuda inmediatamente al médico y muéstrele la etiqueta o el envase. Niños mayores de 1 año. Los niños menores de 12 meses sólo se trataran bajo supervisión médica.

Vía de administración: Tópica (capilar)

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 13.1.4.0.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.

3.1.6.11. IBUPROFENO 400mg / CAFEÍNA 100mg CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20106906
Radicado : 2016033729
Fecha : 16/09/2016

Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Catalent Argentina S.A.I.C

Composición:

Cada cápsula blanda contiene Ibuprofeno 400 mg, Cafeína 100 mg

Forma Farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
Analgésico no narcótico y antipirético

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la cafeína, al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) manifestadas por:

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó gastrointestinal, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass).

Precauciones y Advertencias:
Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) u otro medicamento. La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administrar con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Consulte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando. En caso de sobredosificación accidental, descontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones Adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados a los principios activos del producto yestán listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

Ibuprofeno:
Sangre y sistema linfático:
Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Cardíaco:
Falla cardiaca, infarto de miocardio, angina de pecho.

Oído y laberinto:
Tinnitus y vértigo.

Ojos:
Alteraciones visuales.

Gastrointestinal:
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación,diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación, gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca,náusea, dolor abdominal alto y vómito.

General y sitio de administración:
Edema, hinchazón y edema periférico.

Hepatobiliar:
Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

Sistema inmune:
Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Infecciones e infestaciones:
Meningitis aséptica, meningitis.

Resultados de laboratorio:
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

Sistema nervioso:
Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.

Psiquiátrico:
Nerviosismo.

Renal y urinario:
Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis, papilar renal.

Respiratorio, tórax y mediastino:
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Piel y tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritemamultiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome deStevens-Johnson y urticaria.

Vascular:
Hipertensión.

Cafeína:
Gastrointestinal:
Irritación gastrointestinal

Neurológico:
Insomnio.

Psiquiátrico:
Agitación, nerviosismo.

Interacciones:
Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.
Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Dosificación y grupo etario:
Adultos y niños mayores de 12 años: Tome 1 cápsula blanda cada 8 horas. No excederde 3 cápsulas blandas en 24 horas. No se recomienda para menores de 12 años de edad.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir según CDS Vs 13.0 / 28 Febrero 2012 (Folio 672 - 677)
- Aprobación de Información Farmacológica SPC Versión 1.0 de febrero de 2016

Adicional a esto el interesado da respuesta al Auto No. 2016009051 emitido mediante acta 15 de 2016 Numeral 3.1.6.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, ya que la información presentada no permite concluir favorablemente sobre la real utilidad de la asociación en las concentraciones propuestas, puesto que no superan el beneficio de las concentraciones ya aprobadas.

3.1.6.12. DESCOVY® 200mg/10mg TABLETAS RECUBIERTAS
DESCOVY® 200 mg/25mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20114785
Radicado : 2016128140
Fecha : 13/09/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Inc.

Composición:

- Descovy® 200mg/10 mg: Cada Tableta Recubierta con película contiene Cada tableta contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida Fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

- Descovy® 200mg/25 mg: Cada Tableta Recubierta con películacontiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida Fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de 35kg o más) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y Advertencias:
- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Administración concomitante de otros medicamentos

A pesar de que se ha probado que la supresión viral debida al tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías nacionales, para prevenir la transmisión.

Reacciones Adversas:

Tabla No.1. Reacciones adversas: [1]

Frecuencia	Reacciónadversa
Trastornosdela sangrey delsistemalinfático	
Poco frecuentes:	Anemia[2]
Trastornospsiquiátricos	
Frecuentes:	sueñosanormales
Trastornosdelsistemanervioso	

Frecuentes:	cefalea,mareo
Trastornosgastrointestinales	
Muyfrecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea,vómitos,dolorabdominal,flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
Trastornosdelapiely deltejidosubcutáneo	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	Angioedema[2,3],prurito
Trastornosmusculoesqueléticosy deltejidoconjuntivo	
Poco frecuentes:	artralgia
Trastornosgeneralesy alteracionesenellugardeadministración	
Frecuentes:	fatiga

[1] Exceptuando el angioedema y la anemia, todas las reacciones adversas fueron identificadas apartir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicosde fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento durante 48 semanas detratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).
[2] Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada apartir de estudios clínicos o de la experiencia postcomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otrosantirretrovirales.
[3]Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia postcomercialización para emtricitabina, pero no se observóen los estudios clínicos aleatorizados controlados, en adultos o estudios clínicos de VIH en pacientes pediátricos deemtricitabina. La categoría de frecuencia de poco frecuentes se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en elnúmero total de pacientes expuestos a emtricitabina en estos estudios clínicos (n = 1563).

Interacciones:
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de Fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina:
Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las

concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Tenofovir alafenamida:
El tenofovir alafenamida es transportado por la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y a la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se espera que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Descovy y la aparición de resistencias. Se espera que la administración concomitante de Descovy con otros medicamentos que inhiben la P-gp (p. ej. cobicistat, Ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. Se desconoce si la administración concomitante de Descovy con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumentaría la exposición sistémica a tenofovir.
El tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor de CYP3A4 in vivo. El tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Otras interacciones:
El tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. La emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico in vitro.

Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Descovy o con los componentes de Descovy en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Descovy.

Dosificación y grupo etario:
Posología: Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de 35 kg o más.

Descovy se debe administrar tal como se indica en la Tabla 2.

DosisdeDescovy	TercerfármacodelrégimendetratamientocontraelVIH

Descovy200/10 mg una vezaldía	AtazanavirconRitonaviro cobicistat DarunavirconRitonaviro cobicistat[1] LopinavirconRitonavir
Descovy200/25 mg una vezaldía	Dolutegravir,efavirenz,maraviroc,Nevirapina,rilpivirina,raltegravir

[1] Descovy200/10mgencombinacióncon darunavir800mgycobicistat150mg,administradocomotableta de combinacióna dosis fija,se estudióensujetosque nuncahabíanrecibidotratamiento.

Si el paciente omite una dosis de Descovy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Descovy lo antes posible y continuar el esquema habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Descovy por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar el esquema habitual de administración.
Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Descovy, debe tomar otra tableta.

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
- Información Para Prescribir Versión 1.0 CO-JUL-16-EU-APR16 (Folio 348 - 375)
- Inserto Versión 1.0 CO-JUL-16-EU-APR16 (Folio 376 - 384)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado reorganizar la presentación de la documentación de la información extensa, lo cual dificulta el proceso de evaluación del producto dado el volumen de la misma. La Sala, considera que la información se puede presentar según lo establecido en la Guia para la Presentación de la Evaluación Farmacológica para Medicamento Nuevo y Producto Nuevo -SEMPB, acompañada de un resumen de experto sustentado en la información completa que se presenta.

3.1.6.13. ACETAMINOFEN 500mg + FENILEFRINA 10 mg, CLORFENIRAMINA 4 mg y DEXTROMETORFANO 20 mg CÁPSULAS.

Expediente : 20115055
Radicado : 2016130970
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene: Acetaminofén 500mg; Fenilefrina 10 mg; Dextrometorfano 20 mg; Clorfeniramina4 mg y Excipientes c.s.p. 1 cápsula.

Forma Farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones:
Tratamiento sintomático del resfriado común. Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias, para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal

Contraindicaciones:
Contraindicado en menores de 12 años y pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formula. Contraindicado en pacientes que estén tomando o hayan tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Contraindicado en personas con gastritis, úlcera péptica, presión arterial alta, personas con hipertrofia prostática, glaucoma, asma, diabetes mellitus, enfermedades cardiacas y de la tiroides.

Precauciones y Advertencias:
Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Evite las bebidas alcohólicas.

El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina). Se recomienda especial cuidado si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (pku) o cualquier otra afección que requiera que limite / evite estas sustancias en su dieta. Advertencias: durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente

necesario. Este medicamento puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante. Contiene matabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos. Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.

Se debe tener extrema precaución en pacientes adultos mayores debido a que son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática, renal y en pacientes con cuadros demenciales por deterioro de la transmisión colinérgica.
No se debe utilizar Acetaminofén 500 mg, Fenilefrina 10 mg, Clorfeniramina 4 mg y Dextrometorfano 20 mg para la tos crónica o persistente (por ej. fumadores, pacientes con asma y enfisema) o cuando la tos está acompañada por secreción excesiva de moco.

Reacciones Adversas:
Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca, nariz, garganta. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico. Pueden presentarse síntomas de excitación del sistema nervioso central, como alteraciones del sueño, sequedad de boca, dolor abdominal, mareo, gastritis, urticaria, vómito. En dosis mayores puede causar depresión nerviosa, dificultad para respirar, alucinaciones, cefalea, taquicardia, anorexia, así como lesiones del hígado.

Interacciones:
El uso diario y prolongado del Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo, no hay reportes de interacciones entre Dextrometorfano y el uso concomitante con Clorfeniramina.

Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. La duloxetina, Fluoxetina, Venlafaxina y Paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de administrar concomitantemente inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran depresores del sistema nervioso central, por ejemplo, alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos, con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

La Clorfeniramina aumenta los efectos de la adrenalina y puede disminuir los efectos de las sulfonilureas y contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante de la heparina. Puede potenciar el efecto sedante cuando se administra conjuntamente con otros

depresores del SNC como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes, somníferos o fármacos ansiolíticos.

La Fenilefrina debe ser usada con precaución en combinación con los inhibidores de la monoaminoxidasa que pueden prolongar e intensificar los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usadas simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α-adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. Betabloqueadores y otros antihipertensivos: La Fenilefrina puede reducir la eficacia de beta-bloqueadores y medicamentos antihipertensivos. Se puede aumentar el riesgo de hipertensión y otros efectos secundarios cardiovasculares. El uso concomitante de Fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de presentar ritmo cardiaco irregular o ataque cardiaco.

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 6 u 8 horas, hasta un máximo de 4 cápsulas en 24 horas, por no más de 5 días. No exceder la dosis recomendada.

Vía de Administración: Oral
Condición de Venta: Venta Libre
El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Información Para Prescribir (Folio 18 – 20)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el esquema posologico propuesto para el producto de la referencia no es adecuado para las concentraciones de algunos de los componentes, como la clorfeniramina, la fenilefrina y el dextrometorfano, mas aún teniendo en cuenta que es un medicamento de venta libre.

Adicionalmente, la Sala considera que se deben allegar estudios con la asociación propuesta en las concentraciones, ya que en ninguno de los estudios que allega el interesado se utilizó la asociación propuesta en las concentraciones sugeridas.

Por último, la Sala llama la atención en relación con la inclusión en el expediente información no relacionada con el tramite solicitado.

3.1.6.14. HEMOCYTON®GOTAS

Expediente : 20115056
Radicado : 2016130971
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnofar TQ S.A.S.

Composición: Cada mL de Suspensión oral de Hemocyton® Gotas contiene Sacarato Férrico equivalente a 30 mg de Hierro elemental (Cada mL contiene 30 gotas).

Forma Farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al hierro o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe serutilizado por pacientes con diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal o estados de sobrecarga de hierro o en pacientes con alteracionesseveras de la función renal.

Los compuestos de hierro no deben ser administrados a pacientes que han recibidotransfusiones sanguíneas repetidas o a pacientes con anemia no producida por deficiencia dehierro. No debe administrarse concomitantemente hierro oral con hierro parenteral.

Precauciones y Advertencias:
Las dosis elevadas de Hierro pueden ser tóxicas y presentar alteraciones gastrointestinalesseveras. La absorción del Hierro puede verse afectada por la ingesta de alimentos, por tantoantes de la administración del medicamento, se recomienda esperar al menos una hora desde la última comida.

Reacciones Adversas:
La mayoría de los eventos adversos que se han relacionado con la terapia con suplementos que contengan hierro, son de origen gastrointestinal; estos consisten en náuseas, vomito, estreñimiento, diarrea anorexia, dispepsias y dolor abdominal. Rara vez se produce toxicidad en personas con función renal normal y a las dosis adecuadas. Las

vitaminas del complejo B son hidrosolubles y se almacenan en poca cantidad, el exceso normalmente es eliminado por la vía renal.

Interacciones:

Hierro
Los antiácidos, la resina de colestiramina, los extractos pancreáticos, la vitamina E y la trientina reducen en cambio la absorción del hierro por lo que se recomienda separar la dosis, si es posible. El zinc puede interferir con la absorción del hierro y viceversa. El cloranfenicol puede retrasar la respuesta a la terapéutica con hierro.

Los fitatos, el calcio, los polifenoles y lasproteínas de la soya interfieren en la absorción de hierro de manera significativa. El dimercaprol y el gluconato de hierro forman compuestos quelados que producen Nefrotoxicidad aguda, con riesgo de muerte para el paciente.

Dosificación y Grupo Etario:

- Lactantes de bajo peso al nacer:

Administrar dos gotas de Hemocyton® Gotas por cada kilogramo de peso una vez al día (Hierro elemental 2 mg/kg/día). La suplementación debe realizarse a partir de los 2 meses y continuar hasta los 23 meses de edad.

- Lactantes desde los seis meses hasta los 23:

Administrar dos gotas de Hemocyton® Gotas por cada kilogramo de peso una vez al día (Hierro elemental 2 mg/kg/día). La suplementación debe realizarse a partir de los 6 meses y continuar hasta los 23 meses de edad.

- Infantes desde los 24 meses hasta los 59:

Administrar dos gotas de Hemocyton® Gotas por cada kilogramo de peso una vez al día (Hierro elemental 2 mg/kg/día). La suplementación debe realizarse por 3 meses.

- Niños mayores de 60 meses:

Administrar 30 gotas de Hemocyton® Gotas una vez al día (Hierro elemental 30 mg/día). La suplementación debe realizarse por 3 meses.

Vía de Administración: Oral
Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación

- Información Para Prescribir Versión 11/08/2016. (Folio 29 -33)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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 Suspensión oral de Hemocyton® Gotas contiene Sacarato Férrico equivalente a 30 mg de Hierro elemental; (Cada mL contiene 30 gotas).

Forma Farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al hierro o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe serutilizado por pacientes con diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, úlcera gástrica,anastomosis gastrointestinal o estados de sobrecarga de hierro o en pacientes con alteracionesseveras de la función renal.

Los compuestos de hierro no deben ser administrados a pacientes que han recibidotransfusiones sanguíneas repetidas o a pacientes con anemia no producida por deficiencia dehierro. No debe administrarse concomitantemente hierro oral con hierro parenteral.

Precauciones y Advertencias:
Las dosis elevadas de Hierro pueden ser tóxicas y presentar alteraciones gastrointestinalesseveras. La absorción del Hierro puede verse afectada por la ingesta de alimentos, por tantoantes de la administración del medicamento, se recomienda esperar al menos una hora desde la última comida.

Reacciones Adversas:
La mayoría de los eventos adversos que se han relacionado con la terapia con suplementos que contengan hierro, son de origen gastrointestinal; estos consisten en náuseas, vomito, estreñimiento, diarrea anorexia, dispepsias y dolor abdominal. Rara vez se produce toxicidad en personas con función renal normal y a las dosis adecuadas. Las vitaminas del complejo B son hidrosolubles y se almacenan en poca cantidad, el exceso normalmente es eliminado por la vía renal.

Interacciones:

Hierro
Los antiácidos, la resina de colestiramina, los extractos pancreáticos, la vitamina E y la trientina reducen en cambio la absorción del hierro por lo que se recomienda separar la dosis, si es posible. El zinc puede interferir con la absorción del hierro y viceversa. El cloranfenicol puede retrasar la respuesta a la terapéutica con hierro.

Los fitatos, el calcio, los polifenoles y lasproteínas de la soya interfieren en la absorción de hierro de manera significativa. El dimercaprol y el gluconato de hierro forman compuestos quelados que producen Nefrotoxicidad aguda, con riesgo de muerte para el paciente.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Lactantes de bajo peso al nacer:**

Administrar dos gotas de Hemocyton® Gotas por cada kilogramo de peso una vez al día (Hierro elemental 2 mg/kg/día). La suplementación debe realizarse a partir de los 2 meses y continuar hasta los 23 meses de edad.

- **Lactantes desde los seis meses hasta los 23:**

Administrar dos gotas de Hemocyton® Gotas por cada kilogramo de peso una vez al día (Hierro elemental 2 mg/kg/día). La suplementación debe realizarse a partir de los 6 meses y continuar hasta los 23 meses de edad.

- **Infantes desde los 24 meses hasta los 59:**

Administrar dos gotas de Hemocyton® Gotas por cada kilogramo de peso una vez al día (Hierro elemental 2 mg/kg/día). La suplementación debe realizarse por 3 meses.

- **Niños mayores de 60 meses:**

Administrar 30 gotas de Hemocyton® Gotas una vez al día (Hierro elemental 30 mg/día). La suplementación debe realizarse por 3 meses.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 11/08/2016 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.

3.1.6.15. HEMOCYTON® CÁPSULAS

Expediente : 20115057
Radicado : 2016130974
Fecha : 16/09/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Hemocyton® contiene 166,66 mg de Sacarato Férrico que equivale a 60 mg de hierro elemental y 250 mg de Vitamina C (ácido ascórbico);

Forma Farmacéutica: Cápsulas Blandas

Indicaciones:
Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al hierro, a la vitamina C o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe ser utilizado por pacientes con diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal o estados de sobrecarga de hierro o en pacientes con alteraciones severas de la función renal.

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

Precauciones y Advertencias:
Las dosis elevadas de Hierro pueden ser tóxicas y presentar alteraciones gastrointestinales severas.

La absorción del Hierro puede verse afectada por la ingesta de alimentos, por tanto antes de la administración del medicamento, se recomienda esperar al menos una hora desde la última comida.

Reacciones Adversas:

La mayoría de los eventos adversos que se han relacionado con la terapia con suplementos que contengan hierro, son de origen gastrointestinal; estos consisten en náuseas, vomito, estreñimiento, diarrea anorexia, dispepsias y dolor abdominal. Rara vez se produce toxicidad en personas con función renal normal y a las dosis adecuadas. Las vitaminas del complejo B son hidrosolubles y se almacenan en poca cantidad, el exceso normalmente es eliminado por la vía renal.

Interacciones:
Hierro:
Los antiácidos, la resina de colestiramina, los extractos pancreáticos, la vitamina E y la trientina reducen en cambio la absorción del hierro por lo que se recomienda separar la dosis, si es posible. El zinc puede interferir con la absorción del hierro y viceversa. El cloranfenicol puede retrasar la respuesta a la terapéutica con hierro. Los fitatos, el Calcio, los polifenoles y las proteínas de la soya interfieren en la absorción de hierro de manera significativa. El dimercaprol y el gluconato de hierro forman compuestos quelados que producen Nefrotoxicidad aguda, con riesgo de muerte para el paciente.

Vitamina C:
El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos y niños mayores de 12 años:
Se recomienda administrar una cápsula Blanda de Hemocyton® cada 24 horas.

Vía de administración: Oral
Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación

- Información Para Prescribir Versión 08/08/2016(Folio 31 – 37)
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada Cápsula Blanda de Hemocyton® contiene 166,66 mg de Sacarato Férrico que equivale a 60 mg de hierro elemental y 250 mg de Vitamina C (ácido ascórbico);

Forma Farmacéutica: Cápsulas Blandas

Indicaciones:
Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al hierro, a la vitamina C o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe ser utilizado por pacientes con diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal o estados de sobrecarga de hierro o en pacientes con alteraciones severas de la función renal.

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

Precauciones y Advertencias:
Las dosis elevadas de Hierro pueden ser tóxicas y presentar alteraciones gastrointestinales severas.

La absorción del Hierro puede verse afectada por la ingesta de alimentos, por tanto antes de la administración del medicamento, se recomienda esperar al menos una hora desde la última comida.

Reacciones Adversas:
La mayoría de los eventos adversos que se han relacionado con la terapia con suplementos que contengan hierro, son de origen gastrointestinal; estos consisten en náuseas, vomito, estreñimiento, diarrea anorexia, dispepsias y dolor abdominal. Rara vez se produce toxicidad en personas con función renal normal y a las dosis adecuadas. Las vitaminas del complejo B son hidrosolubles y se almacenan en poca cantidad, el exceso normalmente es eliminado por la vía renal.

Interacciones:
Hierro:
Los antiácidos, la resina de colestiramina, los extractos pancreáticos, la vitamina E y la trientina reducen en cambio la absorción del hierro por lo que se recomienda separar la dosis, si es posible. El zinc puede interferir con la absorción del hierro y viceversa. El cloranfenicol puede retrasar la respuesta a la terapéutica con hierro. Los fitatos, el Calcio, los polifenoles y las proteínas de la soya interfieren en la absorción de hierro de manera significativa. El dimercaprol y el gluconato de hierro forman compuestos quelados que producen Nefrotoxicidad aguda, con riesgo de muerte para el paciente.

Vitamina C:
El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Dosificación y Grupo Etario:
Adultos y niños mayores de 12 años:
Se recomienda administrar una cápsula Blanda de Hemocyton® cada 24 horas.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a las contraindicaciones aprobadas en la presente Acta.

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.

3.1.6.16. XUMADOL1gGRANULADO EFERVESCENTE

Expediente : 20112653
Radicado : 2016102598
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S
Fabricante : Italfarmaco, S.A.

Composición: Cada sobre contiene paracetamol 1 g

Forma farmacéutica: Granulado Efervescente

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada. Estados febriles.

Contraindicaciones:
* Hipersensibilidad al paracetamol o a alguno de los excipientes.
* Pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral ya que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad

Precauciones y Advertencias:
Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásmicas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.
El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol sepueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g. Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Este medicamento contiene 3,97 mmol (91,34 mg) de sodio por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:
El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:
*Sangre: aumento biológico de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
*Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

*Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
*Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultadosfalsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Reacciones Adversas:
Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras. Se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias.

Los siguientes datos de frecuencia son la base para la evaluación de las reacciones adversas: 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).

Trastornos Generales:
Raros: Malestar.
Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:
Raros: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
Muy raros: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Muy raros: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy raros: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos vasculares:
Raros: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:
Muy raros: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Muy raras: se han notificado reaccionescutáneas graves.

Interacciones:
El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

*Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):
La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

*Alcohol etílico:
Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

*Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):

Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

*Cloranfenicol:
Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

*Estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

*Diuréticos del asa:
Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

*Isoniazida:
Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

*Lamotrigina:
Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

*Probenecid:
Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

*Propanolol:
El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.

*Rifampicina:
Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático. - Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina):
Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.
*Resinas de intercambio iónico (colestiramina):
Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

*Zidovudina:
Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia

Dosificación y Grupo Etario:
Posología Adultos y adolescentes mayores de 15 años:
La dosis habitual es de 1 sobre (1g de paracetamol) de 3 a 4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. No se excederá de 4 g (4 sobres) cada 24 horas.

Insuficiencia renal grave:
Cuando se administra paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas.

Insuficiencia hepática:
Está contraindicado. Pacientes de edad avanzada En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol por lo que serecomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

Otras situaciones clínicas:
En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

-Evaluación Farmacológica de la Nueva concentración
-Inserto Versión Noviembre 2015

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia ya que no se ajusta a lo conceptuado mediante Acta No. 03 de 2014, 3.6.1.

3.1.6.17. PLAQUESYN

Expediente : 200113326
Radicado :2016110247
Fecha : 11/08/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada Cápsula con microgranulo recubierto para liberación controlada contiene Ácido Acetil Salicílico (ASA), 162.5 mg

Forma Farmacéutica: Cápsulas con microgránulos recubiertos para liberación controlada

Indicaciones:
*Reducción del riesgo de muerte e infarto de miocardio (IM) en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica, como los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable o con angina estable crónica.

*Reducción del riesgo de muerte y accidente cerebrovascular recurrente en pacientes que han sufrido un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio.

Limitación de uso: No se debe utilizar en situaciones donde se requiere un rápido inicio de acción, como el tratamiento del infarto agudo de miocardio, o antes de una intervención coronaria percutánea.

Contraindicaciones:
Pacientes con hipersensibilidad a anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).
Pacientes con el síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales. Puede causar urticaria severa, angioedema, o broncoespasmo.

Precauciones y Advertencias:
*Riesgo de hemorragia: Aumento del riesgo de sangrado. Los factores de riesgo para el sangrado incluyen el uso de otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado (por ejemplo, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, y el uso crónico de AINEs).

*Enfermedad Ulcerosa Péptica: puede causar ulceración gástrica y hemorragia. Se debe evitar en pacientes con antecedentes de enfermedad de úlcera péptica activa.

*Toxicidad fetal: El ASA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de ASA durante las últimas etapas del embarazo puede causar bajo peso al nacer, aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal en niños prematuros, mortinatos y muerte neonatal.
Debido a que los AINEs pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal, se debe evitar este fármaco en el tercer trimestre del embarazo.

Reacciones Adversas:
Experiencia en ensayos clínicos: La siguiente es una lista de reacciones adversas que han sido reportados en la literatura para los productos que contienen ASA a dosis bajas.

*Sistema Nervioso Central: Agitación, edema cerebral, coma, confusión, mareos, dolor de cabeza, letargo, convulsiones.

*Líquidos y electrolitos: hiperpotasemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

*Gastrointestinales: Dispepsia, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, síndrome de Reye.

*Renal: Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia renal e insuficiencia.

Interacciones:
*Alcohol: No tomar este medicamento 2 horas antes o 1 hora después de consumir alcohol. El alcohol puede interferir con las propiedades de liberación controlada de Plaquesyn.
*Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA): En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (como las relativas a la terapia con diuréticos), o que tienen comprometida la función renal, la administración simultánea de AINEs, con los inhibidores del SRAA, puede causar deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe vigilar periódicamente la función renal en pacientes que reciben este fármaco con inhibidores del SRAA.

Los AINES pueden atenuar los efectos antihipertensivos de los inhibidores del SRA.

*Anticoagulantes y Antiplaquetarios: Se aumenta el riesgo de sangrado.

*Anticonvulsivos: Los salicilatos puedendesplazar la fenitoína y el ácido valproico de su unión a proteínas, conducinedo a una probable disminución en la concentración total de fenitoína y a un aumento en los niveles de ácido valproico plasmático.

*Metotrexato: Los salicilatos puede inhibir el aclaramiento renal del metotrexato, lo que conduce a toxicidad de la médula ósea, especialmente en los ancianos o en los pacientes con función renal alterada.

*Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): El uso concurrente de ASA con otros AINEs aumenta el riesgo de sangrado y puede resultar en insuficiencia renal. El ibuprofeno puede interferir con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas. Los pacientes que utilizan ASA a dosis bajas y toman una dosis única de 400 mg de ibuprofeno, deben tomar el ibuprofeno al menos 2-4 horas o más, después de la ingestión de ASA. Se deberían esperar unas 8 horas después de la dosificación de ibuprofeno, antes de dar la aspirina, para evitar una interferencia significativa.
Los AINEs no selectivos pueden interferir con el efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis bajas.

Dosificación y Grupo Etario:
La dosis recomendada es de 162,5mg por día, tomada con un vaso lleno de agua, a la misma hora cada 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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación Farmacológica de la Nueva concentración

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. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. KELAFOX® 500mg CÁPSULAS

Expediente : 20012533
Radicado : 2015091006
Fecha : 16/07/2015
Fecha CRC : 08/09/2016
Interesado : Laboratorios Licol S.A.S.

Composición: Cada Cápsula dura contiene Acetato de calcio mono hidrato equivalente a 500mg de acetato de calcio

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Control de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al producto, hipercalcemia, hipercalciuria. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de litiasis renal y enfermedad cardiaca: Evítese la administración concomitantemente de digitálicos. La concentración de calcio en suero debe ajustarse dos veces a la semana durante la fase inicial de ajuste de la dosis. No se ha establecido la eficacia y seguridad del producto

para su uso pediátrico, no deben administrarse otros suplementos de calcio junto con el producto.

El grupo técnico de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la comisión revisora conceptuar sobre la inclusión en norma farmacológica el acetato de calcio en forma farmacéutica Cápsula con la concentración de 500 mg. Producto allegado en la renovación del registro sanitario con radicado 2015091006 Expediente 20019370, del producto Kelafox® Cápsulas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 1998, numeral 2.1.5., en el sentido de indicar que el Acetato de calcio monohidrato equivalente a 500 mg de acetato de calcio se incluye en la Norma Farmcológica 8.2.6.0.N10.

3.1.7.2. Z- BEC® GRANULADO

Expediente : 19924477
Radicado : 2015169028
Fecha : 16/12/2015
Fecha CRC : 23/08/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 10 g contienen Vitamina A 5300 U.I., Vitamina B1 (Mononitrato de Tiamina) 2.5 mg, Vitamina B2 (Riboflavina) 2.5 mg, Vitamina B6 (Clorhidrato de Piridoxina) 1.5 mg, Vitamina B12 (Cianocobalamina) 7.0 mcg, Vitamina B3 (Nicotinamida) 37 mg, Vitamina C (Ácido Ascórbico) 100 mg, Vitamina B5 (Pantotenato de Calcio) 10 mg y Zinc 11.25 mg (equivalente a Sulfato de Zinc 32.5 mg

Forma Farmacéutica: Gránulos.

Indicaciones: Suplemento Multivitaminico Con Zinc.

Contraindicaciones y Advertencias: No consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar zinc en pacientes con falla renal severa. Precauciones y advertencias: si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, lea las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares. Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo diabetes mellitus. Mantenga fuera del alcance de los niños. no exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al

médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

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 norma farmacológica en la que se encuentra incluido el producto de la referencia. Lo anterior teniendo en cuenta el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014 (3.4.9), y que el número 21.4.2.2.N20 con el cual se encuentra actualmente aprobado el producto de la referencia, ya no se encuentra incluido en la norma farmacológica.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.4.9.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.9.1 BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPa

Expediente : 19904509
Radicado : 2016116763
Fecha : 24/08/2016
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Toxoide Diftérico D- Absorbido Min 2IU-Toxoide Tetánico T- ABSORBIDO Min 20IU-Toxoide Pertusis PT- Adsorbido 8µg-Hemaglutinina Filamentosa FHA- 8µg-Pertactina Absorbida 2.5µg

FormaFarmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétano y la tosferina en individuos mayores de 4 años.

Contraindicaciones: Boostrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina. Boostrix® está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá

continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos. Boostrix® no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Advertencias y precauciones: al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix® debe posponerse en sujetos que padezcan enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor no constituye una contraindicación de la vacuna. Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico. Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina: temperatura = 40,0°c durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable; estado de colapso o shock (episodio hipotónico hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores; llanto persistente e inconsolable de duración = 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación; convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertusis Acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios. Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Boostrix® se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos. Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con dtp no constituyen contraindicaciones. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos. En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 ó 3 días posteriores a la vacunación con vacunas dtpa y vacunas combinadas de dtpa. Boostrix® no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular. Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados. Puede presentarse síncope

(desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

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 reacciones adversas.
- Inserto versión GDS08/IPI09
- Información para prescribir versión GDS08/IPI09

Nueva dosificación:

Posología
Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (ver sección Farmacodinamia). En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos. La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.

Nuevas reacciones adversas:
Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (ver sección Farmacodinamia). En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos. La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión GDS08/IPI09**
- **Información para prescribir versión GDS08/IPI09**

Nueva dosificación:

Posología
Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses

después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.
La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.

Nuevas reacciones adversas:

Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.
La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.9.2 METVIXIA CREMA 160 mg/g

Expediente : 19970302
Radicado : 2016112833
Fecha : 17/08/2016
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g contiene clorhidrato de metil 5-aminolevulinato (20 g) equivalente a metil 5-aminolevulinato 16 g

FormaFarmacéutica: Crema

Indicaciones: Queratosis actínicas no pigmentadas en el rostro y cuero cabelludo cuando otras terapias son consideradas menos apropiadas. Solo para el tratamiento de carcinoma superficial y/o nodular de célula basal inadecuado para otras terapias disponibles debido a la posible morbilidad relacionada con el tratamiento y un pobre resultado cosmético; tal como lesiones en la parte media del rostro u orejas, lesiones en la piel severamente dañada, lesiones graves y lesiones recurrentes. Tratamiento de la queratosis delgada o no hiperqueratosicas. Tratamiento de carcinoma de celulas escamosas in situ-(enfermedad de bowen)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes que incluyan aceite de maní, carcinoma basocelular morfeiforme, Porfiria.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 10/2015
- Información para prescribir versión 10/2015
- Información de seguridad del productoversión 10/2015

Nueva dosificación:

Adultos y ancianos; Para el tratamiento de queratosis actínicas (QA) debe administrarse una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas deben evaluarse después de tres meses y si fuera necesario, el tratamiento debe repetirse con una segunda sesión de terapia. Se puede utilizar la luz del día o una lámpara LED roja. Para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) y de la enfermedad de Bowen deben administrarse dos sesiones con un intervalo de una semana entre sesiones. Niños y adolescentes: No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 18 años. (a) Tratamiento de la queratosis actínica, el BCC o la enfermedad de Bowen con lámpara LED roja. Antes de

aplicar Metvixia, la superficie de la lesión debe prepararse para retirar las escamas y costras y se debe raspar la superficie de las lesiones. Las lesiones del CBC nodular suelen estar cubiertas con frecuencia por una capa de queratina epidérmica intacta, que debe retirarse. El material tumoral expuesto debe retirarse cuidadosamente sin intentar escindir más allá de los márgenes tumorales. Aplicar una capa de crema (alrededor de 1 mm de espesor) con la ayuda de una espátula sobre la lesión y sobre 5-10 mm de piel sana circundante. Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas. Retirar el vendaje, limpiar la zona con solución salina y exponer inmediatamente la lesión a la luz roja con un espectro continuo de 570 -670 nm y a una dosis de luz total de 75 J/cm^2 sobre la superficie de la lesión. Puede utilizarse luz roja con un espectro más reducido que 5 produzca la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz sobre la superficie de la lesión no debe exceder los 200 mW/cm^2. Sólo deben utilizarse lámparas con la marca CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, la luz azul y la radiación UV. Es importante asegurarse de que se administra la dosis de luz correcta. La dosis luminosa se determina por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea, y el tiempo de iluminación. Estos factores varían en función del tipo de lámpara, y la lámpara debe utilizarse según el manual del usuario correspondiente. Se debe controlar la dosis de luz administrada, si se dispone de un detector adecuado. El paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz. Durante la iluminación, el paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben llevar gafas protectoras adecuadas para el espectro de luz de la lámpara. Durante la iluminación no es necesario proteger la piel sana no tratada que rodea a la lesión.

Las lesiones múltiples pueden tratarse en una misma sesión de tratamiento. Se debe evaluar la respuesta de la lesión a los tres mes es, y si en la evaluación de la respuesta, los lugares de las lesiones muestran respuesta incompleta pueden ser tratados de nuevo, si se considera necesario. Se recomienda que la respuesta de las lesiones de CBC y de la enfermedad de Bowen se confirme mediante examen histológico del material de biopsia. Posteriormente, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de CBC y de la enfermedad de Bowen, con histología si fuera necesario. (b) Tratamiento de la queratosis actínica con luz del día Si lo considera adecuado, el médico puede tratar a pacientes con queratosis actínica con Metvixiaactivada mediante luz del día, en lugar de utilizar la iluminación de una lámpara LED roja. El tratamiento con luz del día proporciona una puntuación inferior de dolor comparado con la luz LED roja. El médico debe comprobar la idoneidad de las condiciones climáticas antes de decidir el uso de este modo alternativo de utilización. Metvixia con luz del día no se debería utilizar en los días de clima muy nublado o lluvioso (o con probabilidades de nubes o lluvia). Metvixia con luz del día se puede proponer a los pacientes si el clima en el día de tratamiento es lo suficientemente agradable como para permanecer en el exterior durante 2 horas cómodamente. Si el tiempo está soleado, se debe aplicar un protector solar adecuado a todas las zonas que estarán expuestas a la luz del día. Debe proporcionar la protección adecuada (SPF 30 o

superior) y no incluir filtros físicos (dióxido de titanio, óxido de cinc), ya que estos filtros inhibirían la absorción de la luz visible. El dermatólogo prepara las lesiones de QA de la forma convencional 15 minutos después de la aplicación del protector solar. Metvixia se aplica, pero no se debe cubrir la zona de la piel. La exposición a la luz del día comienza 30 minutos después de la aplicación de Metvixia y continúa durante 2 horas. Durante este tiempo, los pacientes deberían permanecer en el exterior y realizar sus actividades cotidianas. En días soleados, si el paciente se sintiese incómodo bajo la luz directa del sol, podría refugiarse en una sombra de tanto en tanto. La crema se retira con agua salina después del período de exposición. El tratamiento con Metvixia utilizando luz del día es exclusivo para pacientes con queratosis actínica.

AK, BCC y enfermedad de Bowen usando luz roja:
Para el tratamiento de queratosis actínicas (AK, —Actinic keratoses) se debería administrar una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas se deben evaluar a los tres meses y, si la respuesta ha sido incompleta, se debe aplicar un segundo tratamiento. Para el tratamiento del carcinoma basocelular (BCC) y la enfermedad de Bowen se deberían administrar dos sesiones con un intervalo de una semana entre sesiones. Antes de aplicar Metvixia, se debería preparar la superficie de la lesión para eliminar las escamas y las costras y endurecer la superficie de las lesiones. A menudo, las lesiones nodulares de BCC se cubren mediante una capa de queratina epidérmica intacta, que se debería retirar.

El material del tumor expuesto se debería retirar suavemente sin intentar extirpar más allá de los márgenes del tumor.

AK usando luz solar:
El tratamiento con luz diurna puede utilizarse para tratar lesiones entre leves y moderadas de AK. Debería administrarse un tratamiento. Las lesiones tratadas se deben evaluar a los tres meses y, si la respuesta ha sido incompleta, se debe aplicar un segundo tratamiento.

Población pediátrica:
Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de Metvixia en niños y menores de 18 años.

Vía de administración:
AK, BCC y enfermedad de Bowen usando luz roja
Con una espátula, aplicar en la lesión y en los 5-10 mm. Circundantes de piel normal una capa de Metvixia (de un grosor aprox. de 1 mm). Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas.

Retirar el vendaje y limpiar la zona con solución salina e inmediatamente, exponer la lesión a la luz roja con un espectro continuo de 570-670 nm y una dosis de luz total de

75 J/cm^2 en la superficie de la lesión. Se puede utilizar una luz roja con un espectro más estrecho, de aproximadamente 630 nm (y una dosis de luz total de 37 J/cm^2), que proporcione la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz en la superficie de la lesión no debe superar los 200 mW/cm^2. Solo se deben utilizar lámparas con la marca CE y equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectantes para minimizar la exposición al calor, la luz azul y la radiación ultravioleta. Es importante garantizar la administración de la dosis de luz correcta. La dosis de luz se determina mediante factores como el tamaño del campo de la luz, la distancia entre la lámpara y la superficie de la piel y el tiempo de iluminación. Estos factores varían según el tipo de lámpara, que se debería utilizar según el manual de usuario. Si existe un detector adecuado, se debería monitorizar la dosis de luz proporcionada. El paciente y el operador deberían respetar las instrucciones de seguridad suministradas con la fuente de luz. Durante la iluminación, tanto el paciente como el operador deberían llevar gafas de protección que correspondan al espectro de la luz de la lámpara.

Durante la iluminación, no es necesario proteger la piel sana no tratada circundante a la lesión.

Se pueden tratar múltiples lesiones durante la misma sesión de tratamiento.

Una vez transcurridos tres meses se deben evaluar las respuestas de la lesión y, en dicha evaluación de las respuestas, si se desea, se pueden tratar las zonas de la lesión que muestren una respuesta no completa. Se recomienda la confirmación de la respuesta de las lesiones de BCC y la enfermedad de Bowen mediante un examen histológico del material de biopsia. Posteriormente, se recomienda realizar una monitorización clínica cercana a largo plazo del BCC y de la enfermedad de Bowen, con histología si fuese necesario.

AK usando luz solar: Puede usarse tratamiento con Metvixia y luz solar si las condiciones de temperatura son adecuadas para permanecer cómodamente en exteriores durante 2 horas. Si el tiempo es lluvioso, o es probable que lo sea, no debería usarse el tratamiento con Metvixia y luz solar.

Deberá aplicarse un protector solar Una vez que el protector solar se ha secado, se deberían retirar las escamas y costras y la superficie de la piel debería endurecerse antes de aplicar una fina capa de Metvixia a las zonas de tratamiento. No se necesita oclusión. Los pacientes deberían salir al exterior después de la aplicación de Metvixia o, como muy tarde, 30 minutos después para evitar la acumulación excesiva de protoporfirina IX, que causaría un mayor dolor al exponerse a la luz. Para minimizar el dolor y garantizar la máxima eficacia, el paciente debe permanecer a continuación en el exterior durante 2 horas ininterrumpidas a plena luz del día y evitar entrar en interiores. En días soleados, si el paciente se siente incómodo bajo la luz solar directa, puede refugiarse en la sombra. Después del periodo de exposición de 2 horas, Metvixia debería retirarse por lavado.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, incluidos el aceite de cacahuete, el cacahuete o la soja.Carcinoma de células basales de tipo morfea.Porfiria.

Advertencias especiales y precauciones de uso especiales
El uso de Metvixia requiere un conocimiento específico de la terapia fotodinámica, ya que puede necesitar el uso de una lámpara de luz roja. En consecuencia, solo se debería administrar en presencia de un médico, una enfermera u otro profesional facultativo formado en el uso de la terapia fotodinámica.

Al usar Metvixia con luz solar debería aplicarse un protector solar a todas las zonas expuestas a la luz solar, incluidas las zonas de tratamiento, antes de la preparación de la lesión.

El protector solar usado debería ofrecer una protección adecuada (SPF30 o superior) y no debe incluir filtros físicos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de cinc, óxido de hierro) dado que estos inhiben la absorción de la luz visible, lo que puede afectar a la eficacia. Solamente deberían usarse protectores solares con filtros químicos con el tratamiento con luz solar. No se recomienda el uso de Metvixia durante el embarazo.

Las queratosis actínicas densas (hiperqueratósicas) no se deberían tratar con Metvixia. No existe ninguna experiencia de tratamiento de lesiones pigmentadas, muy infiltrantes o ubicadas en los genitales con Metvixia crema. No existe ninguna experiencia de tratamiento de las lesiones de la enfermedad de Bowen mayores de 40 mm. Al igual que con la crioterapia y la terapia 5-FU para la enfermedad de Bowen, las tasas de respuesta de las lesiones mayores (de un diámetro >20 mm) son inferiores a las de las lesiones pequeñas. No existe ninguna experiencia de tratamiento de la enfermedad de Bowen en pacientes trasplantados sujetos a un tratamiento inmunodepresor ni en pacientes con un historial de exposición al arsénico.

El aminolevulinato de metilo puede causar sensibilización por contacto con la piel, cuyo resultado es un angioedema, un eczema en la zona de aplicación o una dermatitis alérgica de contacto. El excipiente alcohol cetoestearílico puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto), el parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (E-218, E-216) pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Antes del tratamiento se debería interrumpir cualquier terapia de luz ultravioleta (UV). Como precaución general, se debería evitar la exposición al sol de las zonas de lesión tratadas y la piel circundante durante los 2 días subsiguientes al tratamiento.

Evite el contacto ocular directo con Metvixia crema.

El dolor durante la iluminación con luz roja puede inducir un aumento de la presión sanguínea. Por tanto, se recomienda medir la presión sanguínea en todos los pacientes antes del tratamiento con luz roja. Si se produce un dolor intenso durante el tratamiento con luz roja, deberá comprobarse la presión sanguínea. En caso de hipertensión grave, deberá interrumpirse la iluminación con luz roja, además de tomar medidas sintomáticas apropiadas.

Nuevas reacciones adversas:
Reacciones adversas: Metvixia con luz roja en AK, BCC y enfermedad de Bowen

a) Resumen del perfil de seguridad: aproximadamente el 60% de los pacientes experimentan reacciones localizadas en la zona de tratamiento que son atribuibles a efectos tóxicos de la terapia fotodinámica (fototoxicidad) o a la preparación de la lesión. Los síntomas más frecuentes son dolorosa sensación de ardor en la piel, que normalmente comienza durante la iluminación o poco después y que dura unas horas y que desaparece el día del tratamiento. Normalmente, los síntomas son de una gravedad leve a moderada y no suelen requerir la terminación temprana de la iluminación. Los signos más frecuentes de fototoxicidad son el eritema y las costras. La mayoría son de una gravedad de leve a moderada y persisten durante 1 o 2 semanas, o durante más tiempo en algunas ocasiones.

La frecuencia y la gravedad de las reacciones fototóxicas locales pueden disminuir a medida que se repite el tratamiento con Metvixia.

b) Tabla de reacciones adversas: la incidencia de reacciones adversas en una población de ensayo clínico de 932 pacientes que recibieron el régimen de tratamiento estándar con luz roja y reacciones adversas notificadas a partir de la vigilancia postcomercialización se muestran en la tabla a continuación.

Las reacciones adversas están clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia de la siguiente manera: 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), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) (ver Tabla 1).

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas.

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuencia*	Reacción adversa

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuente	Hinchazón ocular, dolor ocular
	Desconocido	Edema palpebral
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hemorragia de la herida
	Desconocido	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Muy frecuentes	Dolor en la piel, sensación de ardor en piel, costra, eritema
	Frecuentes	Infección cutánea, úlcera de la piel, edema cutáneo, hinchazón de piel, ampollas, hemorragia cutánea, prurito, exfoliación de la piel, piel caliente
	Poco frecuente	Urticaria, erupción, irritación de la piel, reacción de fotosensibilidad, hipopigmentación de la piel, hiperpigmentación de la piel, eritema por calor, molestias en la piel
	Desconocido	Angioedema, edema de cara, eczema en la zona de aplicación, dermatitis alérgica de contacto, erupción pustular.
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de aplicación	Frecuentes	Secreción en la zona de aplicación, sensación de calor
	Poco frecuente	Fatiga

Un estudio llevado a cabo en receptores de trasplante de órgano con inmunidad comprometida no identificó ningún problema de seguridad en esta población, siendo los acontecimientos adversos similares a los indicados en ensayos en pacientes inmunocompetentes.

Metvixia con luz solar en AK:
No se notificaron nuevas reacciones adversas locales en los dos estudios de fase III de Metvixia con luz solar en comparación con las reacciones adversas locales ya conocidas con Metvixia y luz roja. Metvixia DL-PDT fue casi indoloro en comparación con Metvixia c-PDT.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones.**

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 10/2015**
- **Información para prescribir versión 10/2015**
- **Información de seguridad del productoversión 10/2015**

Nueva dosificación:

Adultos y ancianos; Para el tratamiento de queratosis actínicas (QA) debe administrarse una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas deben evaluarse después de tres meses y si fuera necesario, el tratamiento debe repetirse con una segunda sesión de terapia. Se puede utilizar la luz del día o una lámpara LED roja. Para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) y de la enfermedad de Bowen deben administrarse dos sesiones con un intervalo de una semana entre sesiones. Niños y adolescentes: No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 18 años. (a) Tratamiento de la queratosis actínica, el BCC o la enfermedad de Bowen con lámpara LED roja. Antes de aplicar Metvixia, la superficie de la lesión debe prepararse para retirar las escamas y costras y se debe raspar la superficie de las lesiones. Las lesiones del CBC nodular suelen estar cubiertas con frecuencia por una capa de queratina epidérmica intacta, que debe retirarse. El material tumoral expuesto debe retirarse cuidadosamente sin intentar escindir más allá de los márgenes tumorales. Aplicar una capa de crema (alrededor de 1 mm de espesor) con la ayuda de una espátula sobre la lesión y sobre 5-10 mm de piel sana circundante. Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas. Retirar el vendaje, limpiar la zona con solución salina y exponer inmediatamente la lesión a la luz roja con un espectro continuo de 570 -670 nm y a una dosis de luz total de 75 J/cm^2 sobre la superficie de la lesión. Puede utilizarse luz roja con un espectro más reducido que 5 produzca la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz sobre la superficie de la lesión no debe exceder los 200 mW/cm^2. Sólo deben utilizarse lámparas con la marca CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, la luz azul y la radiación UV. Es importante asegurarse de que se administra la dosis de luz correcta. La dosis luminosa se determina por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea, y el tiempo de iluminación. Estos factores varían en función del tipo de lámpara, y la lámpara debe utilizarse según el manual del usuario correspondiente. Se debe controlar la dosis de luz administrada, si se dispone de un detector adecuado. El paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz. Durante la iluminación, el paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben llevar gafas protectoras adecuadas para el espectro de luz de la lámpara. Durante la iluminación no es necesario proteger la piel sana no tratada que rodea a la lesión.

Las lesiones múltiples pueden tratarse en una misma sesión de tratamiento. Se debe evaluar la respuesta de la lesión a los tres mes es, y si en la evaluación de la respuesta, los lugares de las lesiones muestran respuesta incompleta pueden ser tratados de nuevo, si se considera necesario. Se recomienda que la respuesta de las lesiones de CBC y de la enfermedad de Bowen se confirme mediante examen histológico del material de biopsia. Posteriormente, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de CBC y de la enfermedad de Bowen, con histología si fuera necesario. (b) Tratamiento de la queratosis actínica con luz del día Si lo considera adecuado, el médico puede tratar a pacientes con queratosis actínica con Metvixiaactivada mediante luz del día, en lugar de utilizar la iluminación de una lámpara LED roja. El tratamiento con luz del día proporciona una puntuación inferior de dolor comparado con la luz LED roja. El médico debe comprobar la idoneidad de las condiciones climáticas antes de decidir el uso de este modo alternativo de utilización. Metvixia con luz del día no se debería utilizar en los días de clima muy nublado o lluvioso (o con probabilidades de nubes o lluvia). Metvixia con luz del día se puede proponer a los pacientes si el clima en el día de tratamiento es lo suficientemente agradable como para permanecer en el exterior durante 2 horas cómodamente. Si el tiempo está soleado, se debe aplicar un protector solar adecuado a todas las zonas que estarán expuestas a la luz del día. Debe proporcionar la protección adecuada (SPF 30 o superior) y no incluir filtros físicos (dióxido de titanio, óxido de cinc), ya que estos filtros inhibirían la absorción de la luz visible. El dermatólogo prepara las lesiones de QA de la forma convencional 15 minutos después de la aplicación del protector solar. Metvixia se aplica, pero no se debe cubrir la zona de la piel. La exposición a la luz del día comienza 30 minutos después de la aplicación de Metvixia y continúa durante 2 horas. Durante este tiempo, los pacientes deberían permanecer en el exterior y realizar sus actividades cotidianas. En días soleados, si el paciente se sintiese incómodo bajo la luz directa del sol, podría refugiarse en una sombra de tanto en tanto. La crema se retira con agua salina después del período de exposición. El tratamiento con Metvixia utilizando luz del día es exclusivo para pacientes con queratosis actínica.

AK, BCC y enfermedad de Bowen usando luz roja:
Para el tratamiento de queratosis actínicas (AK, —Actinic keratoses) se debería administrar una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas se deben evaluar a los tres meses y, si la respuesta ha sido incompleta, se debe aplicar un segundo tratamiento. Para el tratamiento del carcinoma basocelular (BCC) y la enfermedad de Bowen se deberían administrar dos sesiones con un intervalo de una semana entre sesiones. Antes de aplicar Metvixia, se debería preparar la superficie de la lesión para eliminar las escamas y las costras y endurecer la superficie de las lesiones. A menudo, las lesiones nodulares de BCC se cubren mediante una capa de queratina epidérmica intacta, que se debería retirar.

El material del tumor expuesto se debería retirar suavemente sin intentar extirpar más allá de los márgenes del tumor.

AK usando luz solar:
El tratamiento con luz diurna puede utilizarse para tratar lesiones entre leves y moderadas de AK. Debería administrarse un tratamiento. Las lesiones tratadas se deben evaluar a los tres meses y, si la respuesta ha sido incompleta, se debe aplicar un segundo tratamiento.

Población pediátrica:
Todavía no se ha determinado la seguridad y eficacia de Metvixia en niños y menores de 18 años.

Vía de administración:
AK, BCC y enfermedad de Bowen usando luz roja
Con una espátula, aplicar en la lesión y en los 5-10 mm. Circundantes de piel normal una capa de Metvixia (de un grosor aprox. de 1 mm). Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas.

Retirar el vendaje y limpiar la zona con solución salina e inmediatamente, exponer la lesión a la luz roja con un espectro continuo de 570-670 nm y una dosis de luz total de 75 J/cm^2 en la superficie de la lesión. Se puede utilizar una luz roja con un espectro más estrecho, de aproximadamente 630 nm (y una dosis de luz total de 37 J/cm^2), que proporcione la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz en la superficie de la lesión no debe superar los 200 mW/cm^2. Solo se deben utilizar lámparas con la marca CE y equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectantes para minimizar la exposición al calor, la luz azul y la radiación ultravioleta. Es importante garantizar la administración de la dosis de luz correcta. La dosis de luz se determina mediante factores como el tamaño del campo de la luz, la distancia entre la lámpara y la superficie de la piel y el tiempo de iluminación. Estos factores varían según el tipo de lámpara, que se debería utilizar según el manual de usuario. Si existe un detector adecuado, se debería monitorizar la dosis de luz proporcionada. El paciente y el operador deberían respetar las instrucciones de seguridad suministradas con la fuente de luz. Durante la iluminación, tanto el paciente como el operador deberían llevar gafas de protección que correspondan al espectro de la luz de la lámpara.

Durante la iluminación, no es necesario proteger la piel sana no tratada circundante a la lesión.

Se pueden tratar múltiples lesiones durante la misma sesión de tratamiento.

Una vez transcurridos tres meses se deben evaluar las respuestas de la lesión y, en dicha evaluación de las respuestas, si se desea, se pueden tratar las zonas de la lesión que muestren una respuesta no completa. Se recomienda la confirmación de la respuesta de las lesiones de BCC y la enfermedad de Bowen mediante un examen histológico del material de biopsia. Posteriormente, se recomienda realizar una monitorización clínica cercana a largo plazo del BCC y de la enfermedad de Bowen, con histología si fuese necesario.

AK usando luz solar: Puede usarse tratamiento con Metvixia y luz solar si las condiciones de temperatura son adecuadas para permanecer cómodamente en exteriores durante 2 horas. Si el tiempo es lluvioso, o es probable que lo sea, no debería usarse el tratamiento con Metvixia y luz solar.

Deberá aplicarse un protector solar Una vez que el protector solar se ha secado, se deberían retirar las escamas y costras y la superficie de la piel debería endurecerse antes de aplicar una fina capa de Metvixia a las zonas de tratamiento. No se necesita oclusión. Los pacientes deberían salir al exterior después de la aplicación de Metvixia o, como muy tarde, 30 minutos después para evitar la acumulación excesiva de protoporfirina IX, que causaría un mayor dolor al exponerse a la luz. Para minimizar el dolor y garantizar la máxima eficacia, el paciente debe permanecer a continuación en el exterior durante 2 horas ininterrumpidas a plena luz del día y evitar entrar en interiores. En días soleados, si el paciente se siente incómodo bajo la luz solar directa, puede refugiarse en la sombra. Después del periodo de exposición de 2 horas, Metvixia debería retirarse por lavado.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, incluidos el aceite de cacahuete, el cacahuete o la soja.Carcinoma de células basales de tipo morfea.Porfiria.

Advertencias especiales y precauciones de uso especiales
El uso de Metvixia requiere un conocimiento específico de la terapia fotodinámica, ya que puede necesitar el uso de una lámpara de luz roja. En consecuencia, solo se debería administrar en presencia de un médico, una enfermera u otro profesional facultativo formado en el uso de la terapia fotodinámica.

Al usar Metvixia con luz solar debería aplicarse un protector solar a todas las zonas expuestas a la luz solar, incluidas las zonas de tratamiento, antes de la preparación de la lesión.

El protector solar usado debería ofrecer una protección adecuada (SPF30 o superior) y no debe incluir filtros físicos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de

cinc, óxido de hierro) dado que estos inhiben la absorción de la luz visible, lo que puede afectar a la eficacia. Solamente deberían usarse protectores solares con filtros químicos con el tratamiento con luz solar. No se recomienda el uso de Metvixia durante el embarazo.

Las queratosis actínicas densas (hiperqueratósicas) no se deberían tratar con Metvixia. No existe ninguna experiencia de tratamiento de lesiones pigmentadas, muy infiltrantes o ubicadas en los genitales con Metvixia crema. No existe ninguna experiencia de tratamiento de las lesiones de la enfermedad de Bowen mayores de 40 mm. Al igual que con la crioterapia y la terapia 5-FU para la enfermedad de Bowen, las tasas de respuesta de las lesiones mayores (de un diámetro >20 mm) son inferiores a las de las lesiones pequeñas. No existe ninguna experiencia de tratamiento de la enfermedad de Bowen en pacientes trasplantados sujetos a un tratamiento inmunodepresor ni en pacientes con un historial de exposición al arsénico.

El aminolevulinato de metilo puede causar sensibilización por contacto con la piel, cuyo resultado es un angioedema, un eczema en la zona de aplicación o una dermatitis alérgica de contacto. El excipiente alcohol cetoestearílico puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto), el parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (E-218, E-216) pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Antes del tratamiento se debería interrumpir cualquier terapia de luz ultravioleta (UV). Como precaución general, se debería evitar la exposición al sol de las zonas de lesión tratadas y la piel circundante durante los 2 días subsiguientes al tratamiento.

Evite el contacto ocular directo con Metvixia crema.

El dolor durante la iluminación con luz roja puede inducir un aumento de la presión sanguínea. Por tanto, se recomienda medir la presión sanguínea en todos los pacientes antes del tratamiento con luz roja. Si se produce un dolor intenso durante el tratamiento con luz roja, deberá comprobarse la presión sanguínea. En caso de hipertensión grave, deberá interrumpirse la iluminación con luz roja, además de tomar medidas sintomáticas apropiadas.

Nuevas reacciones adversas:
Reacciones adversas: Metvixia con luz roja en AK, BCC y enfermedad de Bowen

a) Resumen del perfil de seguridad: aproximadamente el 60% de los pacientes experimentan reacciones localizadas en la zona de tratamiento que son atribuibles a efectos tóxicos de la terapia fotodinámica (fototoxicidad) o a la preparación de la

lesión. Los síntomas más frecuentes son dolorosa sensación de ardor en la piel, que normalmente comienza durante la iluminación o poco después y que dura unas horas y que desaparece el día del tratamiento. Normalmente, los síntomas son de una gravedad leve a moderada y no suelen requerir la terminación temprana de la iluminación. Los signos más frecuentes de fototoxicidad son el eritema y las costras. La mayoría son de una gravedad de leve a moderada y persisten durante 1 o 2 semanas, o durante más tiempo en algunas ocasiones.

La frecuencia y la gravedad de las reacciones fototóxicas locales pueden disminuir a medida que se repite el tratamiento con Metvixia.

b) Tabla de reacciones adversas: la incidencia de reacciones adversas en una población de ensayo clínico de 932 pacientes que recibieron el régimen de tratamiento estándar con luz roja y reacciones adversas notificadas a partir de la vigilancia postcomercialización se muestran en la tabla a continuación.

Las reacciones adversas están clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia de la siguiente manera: 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), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) (ver Tabla 1).

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas.

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuencia*	Reacción adversa

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuente	Hinchazón ocular, dolor ocular
	Desconocido	Edema palpebral
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hemorragia de la herida
	Desconocido	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Muy frecuentes	Dolor en la piel, sensación de ardor en piel, costra, eritema
	Frecuentes	Infección cutánea, úlcera de la piel, edema cutáneo, hinchazón de piel, ampollas, hemorragia cutánea, prurito, exfoliación de la piel, piel caliente
	Poco frecuente	Urticaria, erupción, irritación de la piel, reacción de fotosensibilidad, hipopigmentación de la piel, hiperpigmentación de la piel, eritema por calor, molestias en la piel
	Desconocido	Angioedema, edema de cara, eczema en la zona de aplicación, dermatitis alérgica de contacto, erupción pustular.
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de aplicación	Frecuentes	Secreción en la zona de aplicación, sensación de calor
	Poco frecuente	Fatiga

Un estudio llevado a cabo en receptores de trasplante de órgano con inmunidad comprometida no identificó ningún problema de seguridad en esta población, siendo los acontecimientos adversos similares a los indicados en ensayos en pacientes inmunocompetentes.

Metvixia con luz solar en AK:
No se notificaron nuevas reacciones adversas locales en los dos estudios de fase III de Metvixia con luz solar en comparación con las reacciones adversas locales ya conocidas con Metvixia y luz roja. Metvixia DL-PDT fue casi indoloro en comparación con Metvixia c-PDT.

3.1.9.3 ZOCOR® 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ZOCOR® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ZOCOR® 80 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19919670 / 230074 / 19901441
Radicado : 2016120327 / 2016120330 / 2016120331
Fecha : 31/08/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de simvastatina
Cada tableta recubierta contiene 40 mg de simvastatina
Cada tableta recubierta contiene 80 mg de simvastatina

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

1.1. Pacientes con hiperlipidemia:

- Zocor® está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir C-Total elevado, c-ldl, tg y las apolipoproteínas B (apo B) y para aumentar C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo IIa de fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo IIa de fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. Zocor® por lo tanto disminuye la proporción c-ldl/c-hdl y el c-total/c-hdl.
Zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de fredrickson)

- Zocor® también está indicado como coadyuvante a la dieta ya otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh) para disminuir el c-total elevado, c-ldl y apo b.

1.2 pacientes pediátricos con colesterolemia familiar heterocigota

- Zocor® está indicado como coadyuvante en la dieta para la reducción del c-total, ldl-c, tg y niveles de apo b en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10 - 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (hefh).

1.3 pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 06-2016
- Información para prescribir versión 06-2016

Nueva dosificación:

Información Para Prescribir

Dosis y administración:
Zocor® es administrado como una dosis única en la noche. Si se requiere, el ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos no menores de 4 semanas, con una dosis diaria máxima de 40 mg al día administrado como dosis única o combinada en la noche en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Pacientes en alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o que ya padecen cardiopatía coronaria.

La dosificación inicial usual de zocor® es de 40 mg al día administrados en una sola dosis por la noche en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemias) por ejemplo: pacientes con diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria. El tratamiento con zocor® se puede iniciar simultáneamente a un programa de dieta y ejercicio.

Pacientes con hiperlipidemia (que no están dentro de las categorías de riesgo ya mencionadas)

Antes de iniciar el tratamiento con zocor® se debe poner al paciente bajo una dieta estándar para disminuir el colesterol y se debe continuar esa dieta durante todo el tratamiento.

La dosis inicial usual es de 20 mg/día administrada como una dosis única en la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del c-ldl (más del 45%) pueden empezar a tratarse a una dosis inicial de 40 mg/día, administrada como dosis única por la noche.

En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, el tratamiento se puede empezar con una dosis inicial de 10 mg de zocor®. En caso necesario deberá ajustarse la dosis, tal como se especificó anteriormente.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota
Basado en los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día por la noche. La dosis de 80 mg se recomienda únicamente en los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg para continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.Zocor® debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de ldl) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no están disponibles.

En pacientes tomando lomitapide de forma concomitante con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 40 mg/día.

Terapia concomitante
Zocor® es efectivo por sí solo o en combinación con secuestrantes de los ácidos biliares. En los pacientes que están tomando zocor® en forma concomitante con fibratos, diferentes a gemfibrozilo (ver contraindicaciones) o fenofibrato, la dosis de zocor® no debe exceder los 10 mg/día. En pacientes que están tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen Elbasvir o Grazoprevir concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 20 mg/día. En pacientes tomando amlodipino concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder los 40mg/día.

Dosis en insuficiencia renal
Debido a que zocor® no se excreta significativamente por vía renal, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min), dosis mayores de 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y si así se juzga, administradas cuidadosamente.

Dosis en pacientes pediatricos (10-17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

La dosis usual recomendada de inicio es 10mg una vez al día en la noche. El intervalo de dosificación recomendado es 10-40mg mg/día; la dosis máxima recomendada es 40mg/día. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo recomendado de la terapia

Inserto
¿Cómo debo tomar zocor®?
Su médico ha prescrito su dosis de zocor®. Tome zocor® exactamente como su médico le ha dicho que lo haga. Para adultos, la dosis de inicio usual es de 20 o 40 mg al día, administrado como una dosis única en la noche. Su médico puede ajustar su dosis a un máximo de 80 mg al día, administrado como una dosis única en la noche, únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que ya lo vienen utilizando (en aquellos con alto riesgo de problemas de enfermedades del corazón que no han alcanzado su objetivo de colesterol en dosis más bajas) siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Para niños (10-17 años de edad), la dosis de inicio usual recomendada es de 10 mg al día en la noche. La dosis máxima recomendada es de 40 mg al día.

Su médico puede prescribir dosis más bajas, particularmente si usted está tomando ciertos medicamentos enumerados arriba o tiene ciertas condiciones renales. Continúe tomando zocor® a menos que su médico le diga que pare. Si usted deja de tomar zocor®, su colesterol puede volver a elevarse

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para Prescribir

Precauciones
La dosis de 80 mg se debe utilizar únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/Rabdomiolisis:
La simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la creatinina quinasa (CK) (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas veces se presenta como rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de

actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con Zocor®, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de Zocor® (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de Zocor® sólo debe utilizarse en pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) comparado con un 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio clínico era China, debe tenerse precaución cuando se prescribe simvastatina a pacientes Asiáticos y debe emplearse la menor dosis necesaria.

Interacciones farmacológicas:
El riesgo de miopatía/rabdomiolisis se incrementa con el uso concomitante de simvastatina con los siguientes medicamentos:

Medicamentos Contraindicados
Inhibidores potentes del CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4 a dosis terapéuticas (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, Nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: El uso concomitante de estos fármacos con simvastatina está contraindicado.

Otros medicamentos
Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, la simvastatina debe descontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de la simvastatina y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

Otros fibratos: La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes al gemfibrozilo o fenofibrato.

Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se prescriba fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos. La adición de fibratos a la simvastatina suele provocar poca reducción adicional del LDL-C, aunque se pueden obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales del HDL-C. Las combinaciones de fibratos con simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños a corto plazo con seguimiento cuidadoso.

Amiodarona: En un estudio clínico, la miopatía fue reportada en el 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona.

- Bloqueadores de los Canales de Calcio
- Verapamilo o diltiazem: En un estudio clínico, los pacientes que están tomando diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina tuvieron un mayor riesgo de miopatía. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.
- Amlodipino: En un estudio clínico, pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80mg tienen un riesgo ligeramente elevado de miopatía.La dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.
- Lomitapide: La dosis de simvastatina no debe exceder 40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben medicamentos concomitantemente con lomitapide.
- Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 de forma concomitante con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante simvastatina con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.
- Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, Elbasvir y Grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.
- La coadministración de Elbasvir y Grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan Elbasvir o Grazoprevir. (Vea las interacciones medicamentosas, Otras interacciones de medicamentos).
-

- Niacina (≥1g/día): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥1g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos (≥1g/día) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de simvastatina con dosis modificantes de lípidos de niacina (≥1g/día) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

Efectos Hepáticos:
En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el LSN) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían simvastatina. Cuando la terapia era interrumpida o descontinuada en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos a la terapia con simvastatina y/o consumían cantidades substanciales de alcohol.

En 4S, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el LSN durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14[0.7%] comparado con 12 [0.6%]).

La frecuencia de elevaciones únicas de la SGPT (ALT) de más de 3 veces que el LSN fue significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 comparado con 8, p=0.023), pero no después. Transaminasas elevadas resultaron en la descontinuación de la terapia en 8 pacientes en el grupo de simvastatina (n=2221) y 5 en el grupo con placebo (n=2223). De los 1986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con exámenes de función hepática normales (EFH) al inicio, solamente 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las EFH a más de 3 veces sobre el LSN y/o fueron descontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5.4 años

(seguimiento promedio) del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados con 1105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0.7% y 1.8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el estudio HPS, en el que 20,536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Zocor® 40 mg/día o placebo, la incidencia de transaminasas elevadas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de 0.21% (n=21) en los pacientes tratados con Zocor® y 0.09% (n=9) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y sucesivamente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes ajustados a una dosis de 80 mg deben recibir pruebas adicionales antes de la modificación, 3 meses después de ajustada la dosis a 80 mg y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semi-anualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe descontinuarse el medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Interrumpa inmediatamente la terapia si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y / o Hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zocor®. Si no se encuentra una etiología alternativa, no re-inicie Zocor®.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas agudas o elevaciones inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Como con otros agentes reductores de lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el LSN) de las transaminasas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia con simvastatina y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Evaluaciones oftálmicas

En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que la simvastatina tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

Embarazo:
Zocor® está contraindicado durante el embarazo.
La seguridad en las mujeres embarazadas no se ha establecido. No se han conducido estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido reportes aislados de anormalidades congénitas después de exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo del seguimiento de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a Zocor® o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado cercanamente, la incidencia de anomalías congénitas fueron comparables a las vistas en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para arrojar un incremento de anormalidades congénitas 2.5 veces o más que la incidencia observada en general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anormalidades congénitas en hijos de pacientes que tomaron zocor® u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa cercanamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento con Zocor® puede reducir los niveles fetales de mevalonato que son precursores de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y regularmente la descontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, Zocor® no debe ser administrado a mujeres que estén embarazadas, que intenten embarazarse o que se sospeche que lo estén. El tratamiento con Zocor® durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada debe descontinuarse inmediatamente.

Madres en período de lactancia:
No se sabe si la simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando Zocor® no deben amamantar a sus niños.

Uso pediátrico
La seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y en niñas quienes eran al menos 1 año post-menárquicas. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de aquellos pacientes tratados con placebo. Las dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población. En este estudio limitado

controlado, no hubo efectos detectables en la maduración sexual o crecimiento en el niño o niña adolescente o cualquier efecto en la extensión del ciclo menstrual en niñas.Las adolescentes mujeres deberían ser aconsejadas sobre el método anticonceptivo apropiado mientras están bajo la terapia con simvastatina. La Simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores a 10 años de edad ni en niñas pre-menárquicas.

Uso en adultos mayores:
Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio. Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80mg/día, pacientes ≥ 65 años de edad presentan un mayor riesgo de miopatía comparados con pacientes < 65 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar en el esquema posologico la posibilidad de inicio de tratamiento con la dosificación de 80 mg, según concepto del llamado a revisión de oficio realizado mediante Acta No. 44 de 2011, numeral 3.6.1.

3.1.9.4 VYTORIN® 10mg/10mg TABLETAS
VYTORIN® 10mg/20mg TABLETAS
VYTORIN® 10mg/40mg TABLETAS
VYTORIN® 10mg/80mg TABLETAS

Expediente : 19951296 / 19951298 / 19951299 / 19951301
Radicado : 2016121441 / 2016121444 / 2016121445 / 2016121443
Fecha : 01/09/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 10 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 20 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 40 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 80 mg de simvastatina

FormaFarmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponibles en vytorin.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Cuando se administre vytorin con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato. La administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y Nefazodona). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años de edad.

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

Modificación de dosificación.
Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
Inserto versión 06-2016
Información para prescribir versión 06-2016

Nueva dosificación:
Información para prescribir:
Dosificación y Administración:
El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Vytorin® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Vytorin®.

La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Vytorin® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. La dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Vytorin®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. La dosis de 10/80 mg de Vytorin® se recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardiaca coronaria:

En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica:
En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥60 mL/min/1,73 m^2), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular <60 ml/min/1,73 m^2, la dosis de VYTORIN® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato:
La dosis de Vytorin® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.
Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica
La dosificación de Vytorin® recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40. La dosis de simvastatina 80 mg aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En esos pacientes Vytorin® se debe usar adjunto a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapide de forma concomitante con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores:
No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.
Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad)
La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en niños menores de 10 años de edad.
Uso en pacientes con deterioro hepático
No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con Vytorin® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos
Vytorin® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen Elbasvir o Grazoprevir concomitantemente con Vytorin®, la dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Vytorin®, las dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg/día.
La seguridad y efectividad de la administración de Vytorin® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Vytorin® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:
Información para prescribir

Advertencias y precauciones
Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía,Miopatía/rabdomiolisis.
Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20

mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Vytorin® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Vytorin® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Vytorin® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada.

La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Vytorin® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Vytorin® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Vytorin® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥5 y <10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiolisis fue de 0,1% para Vytorin® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiolisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥10 veces el ULN con

evidencia de lesión renal, ≥5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de VYTORIN® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiolisis fue de 0.2% para Vytorin® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

- Debido a que Vytorin® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de Vytorin® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, Nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Vytorin® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Vytorin® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Vytorin® debe descontinuarse durante todo el tratamiento con

ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Vytorin® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica

- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

- Bloqueadores de los canales de calcio

Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

- Lomitapide: La dosis de Vytorin® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapide.

- Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Vytorin®, particularmente las dosis más altas de Vytorin®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Vytorin® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®.

- Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, Elbasvir y Grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Vytorin®. La coadministración de Elbasvir y Grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de Vytorin® no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan Elbasvir o Grazoprevir.

- Fenofibrato: En un estudio en el cual fue coadministrado Vytorin® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Vytorin® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Vytorin® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe Vytorin® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

- Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de Vytorin® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Vytorin® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.

- Niacina (≥1g/día): Se han observado casos de miopatía/rabdomiolisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥1g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos (≥1g/día) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Vytorin® con dosis modificantes de lípidos de niacina (≥1g/día) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

- Anticoagulantes: Si Vytorin® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Vytorin® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥3 X ULN) fue de 2,5% para Vytorin® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Vytorin® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Vytorin® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Vytorin®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o Hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Vytorin®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Vytorin®.

Vytorin® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Vytorin®.

Insuficiencia hepática
Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Vytorin® a esos pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar en el esquema posologico la posibilidad de inicio de tratamiento con la dosificación de 80 mg, según concepto del llamado a revisión de oficio realizado mediante Acta No. 44 de 2011, numeral 3.6.1.

3.1.9.5. ZINTREPID® 10mg/10mg TABLETAS
ZINTREPID® 10mg/20mg TABLETAS
ZINTREPID® 10mg/40mg TABLETAS

Expediente : 19951293 / 19951295 / 19951290
Radicado : 2016121447 / 2016121451 / 2016121449
Fecha : 01/09/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 10 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 20 mg de simvastatina
Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 40 mg de simvastatina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid en las siguientes hiperlipidemias: hipercolesterolemia primaria hipercolesterolemia familiar homocigótica (HOFH).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
Embarazo y lactancia.
Cuando se administre zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
La administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina Nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Advertencias y precauciones:

Cuando se administre zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/rabdomiolisis:

Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (ck) por encima de 10x el límite superior normal (uln). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la hmg-coa reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis se relaciona con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del ldl-c. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de zintrepid® de 10/80 mg

para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada.

La presencia de estos síntomas, y un nivel de ck>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de ck se resolvieron. Evaluaciones de ck periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de ck se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio reducción mejorada de los desenlaces: ensayo internacional sobre la eficacia de zintrepid® (improve-it), 18.144 pacientes con ec se aleatorizaron para recibir zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥10 veces el uln o dos observaciones consecutivas de ck ≥5 y <10 veces el uln. La incidencia de rabdomiolisis fue de 0,1% para zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiolisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una ck sérica ≥10 veces el uln con evidencia de lesión renal, ≥5 x uln y < 10 x uln sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o ck ≥10.000 u/l sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiolisis fue de 0.2% para zintrepid® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era china, se debe tener precaución cuando se prescribe zintrepid® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.
Interacciones farmacológicas:

Debido a que zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de zintrepid® con:

Medicamentos contraindicados:

Inhibidores potentes de la cyp3a4: el uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el cyp3a4 a dosis terapéuticas (p. Ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del vih, boceprevir, telaprevir, Nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del cyp3a4 es inevitable, la terapia con zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: el uso concomitante de estos medicamentos con zintrepid® está contraindicado.

Otros medicamentos:

Ácido fusídico: los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; no se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, zintrepid® debe descontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica

Amiodarona: en un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los canales de calcio:

Verapamilo o diltiazem: los pacientes en tratamiento con diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: en un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

Lomitapide: la dosis de zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con hofh que reciben de forma concomitante medicamentos con lomitapide.

Inhibidores moderados del cyp3a4:
Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del cyp3a4 moderado concomitantemente con zintrepid®, particularmente las dosis más altas de zintrepid®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante zintrepid® con un inhibidor moderado del cyp3a4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de zintrepid®.

Fenofibrato: en un estudio en el cual fue coadministrado zintrepid® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de zintrepid® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe zintrepid® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe zintrepid® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

Otros fibratos: la seguridad y efectividad de zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.

Niacina (≥1g/día): se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥1g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de ldl-c con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos (≥1g/día) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación.

En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población asiática evaluada en este estudio fue china, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes chinos, que en pacientes no chinos. La administración concomitante de zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina (≥1g/día) no se recomienda en pacientes asiáticos.

Anticoagulantes: si zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el radio normalizado internacional (inr, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas:

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥3 x uln) fue de 2,5% para zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga la dosificación de 10/80 mg diarios se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que alt puede

ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de alt con ck puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o Hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con zintrepid®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie zintrepid®.

Zintrepid® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de zintrepid®.
Insuficiencia hepática:

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con zintrepid® a esos pacientes.

Indicaciones:

Hipercolesterolemia primaria

Terapia adyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total elevado (c total), colesterol de lipoproteína de baja densidad (c-ldl), apolipoproteína b (apo b), triglicéridos (tg), y colesterol de lipoproteína no de alta densidad (c-no hdl), y aumento del colesterol de lipoproteína de alta densidad (c-hdl) en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta.

Se puede agregar fenofibrato a zintrepid® en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta que requieren reducción adicional en tg y c-no hdl y aumento en el c-hdl.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh):

Reducción de los niveles de colesterol total y c-ldl en adultos y adolescentes (10 a 17 años de edad) con hofh. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, aféresis del ldl).

Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria: reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por

angina inestable, o la necesidad de revascularización), en pacientes con enfermedad coronaria (ec).

En cuanto a la indicación "prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica" la sala considera que la evidencia allegada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y la relación riesgo/beneficio del producto de la referencia en esta indicación, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios presentados y los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio.

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

Modificación de dosificación
Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
Inserto versión 06-2016
Información para prescribir versión 06-2016

Nueva dosificación:

Información para prescribir

Dosificación y administración
El paciente debe estar en una dieta hipolipemiante estándar antes de recibir Zintrepid® y debe continuar con esta dieta durante el tratamiento con Zintrepid®. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con el nivel C-LDL basal, la meta recomendada de la terapia, y la respuesta del paciente. Zintrepid® se debe tomar como una monodosis diaria en la noche, con o sin alimentos.

En pacientes con hiperlipidemia primaria o hiperlipidemia mixta, el rango de dosis es de 10/10 mg/día hasta 10/80 mg/día. La dosis de inicio usual recomendada es de 10/20 mg/día. Se puede considerar el inicio de la terapia con 10/10 mg/día para pacientes que requieren reducciones del C-LDL menos agresivas. Los pacientes que requieren una mayor reducción en C-LDL (más del 55%) se pueden iniciar en 10/40 mg/día. Una dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. Después de la iniciación o titulación de Zintrepid®, los niveles lipídicos se deben analizar después de 2 semanas o más y ajustar la dosis, si es necesario. Dosis de 10mg/80 mg de la combinación ezetimiba/simvastatina recomienda solamente en pacientes en alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento en dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Pacientes con enfermedad cardiaca coronaria
En el estudio de reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (IMPROVE-IT), la dosis de inicio fue de 10/40 mg una vez al día en la noche.

Pacientes con deterioro renal/enfermedad renal crónica
En pacientes con insuficiencia renal leve (TFG estimada ≥60 mL/min/1,73 m2), no es necesario el ajuste de la dosis. En pacientes con enfermedad renal crónica y tasa estimada de filtración glomerular <60 ml/min/1,73 m2, la dosis de Zintrepid® es de 10/20 mg una vez al día en la noche. En esos pacientes, el uso de dosis más altas se debe monitorear de cerca.

Coadministración con fenofibrato
La dosis de Zintrepid® cuando utilizada concomitantemente con fenofibrato es de 10/10 mg/día o 10/20 mg/día.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica
La dosificación de Zintrepid® recomendada en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10/40. Una dosis de simvastatina 80 mg aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía.En esos pacientes Zintrepid® se debe usar adjunto a otros tratamientos reductores de los lípidos (por ejemplo, LDL-aféresis) o si no se dispone de esos otros tratamientos.

En pacientes que toman lomitapide de forma concomitante con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día.

Uso en Adultos Mayores
No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad):
La dosis inicial recomendada es de 10/10 mg una vez al día en la noche. El rango de dosis recomendado es de 10/10 mg/día hasta una dosis máxima de 10/40 mg/día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la meta de la terapia recomendada. No se recomienda el tratamiento con Zintrepid® en niños menores de 10 años de edad.

Uso en pacientes con deterioro hepático:
No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6). No se recomienda el tratamiento con

Zintrepid® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

Coadministración con otros medicamentos:
Zintrepid® se debe administrar dos o más horas antes o cuatro o más horas después de administrar un secuestrante de ácidos biliares.

En los pacientes que estén tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen Elbasvir o Grazoprevir concomitantemente con Zintrepid®, la dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg/día.

En los pacientes que estén tomando amlodipino concomitantemente con Zintrepid®, las dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg/día.

La seguridad y efectividad de la administración de Zintrepid® con fibratos, excepto con fenofibrato, no han sido estudiadas. Por lo tanto la combinación de Zintrepid® con fibratos, excepto por el fenofibrato, debe evitarse.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para prescribir

Advertencias y precauciones

Cuando se administre Zintrepid® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

La dosis máxima de simvastatina sola o en combinación es 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía,

Miopatía/rabdomiolisis
Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con creatina cinasa (CK) por encima de 10X el límite superior normal (ULN). La miopatía algunas veces toma forma de rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a la mioglobinuria, y han ocurrido fatalidades raras. El riesgo de miopatía se aumenta por los altos niveles de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Los factores predisponentes de miopatía incluyen avanzada edad (≥65 años), sexo femenino, hipotiroidismo no controlado, y deterioro renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis se relaciona con la dosis de simvastatina.

En la base de datos de un estudio clínico en el cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, de los cuales 24.747 (aproximadamente el 60%) fueron vinculados en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% en 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes se monitorearon cuidadosamente y se excluyeron algunos productos medicinales con interacción.

En un estudio clínico en los cuales pacientes con historia de infarto de miocardio se trataron con simvastatina 80 mg/día (media del seguimiento 6,7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1,0% en comparación con 0,02% para pacientes en 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año de tratamiento subsecuente fue aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de simvastatina 80 mg al día aplica para los pacientes que la reciben en la actualidad, están controlados y no han manifestado efectos adversos relacionados con miopatía. En pacientes que toman una dosis de Zintrepid® de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Zintrepid® está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Zintrepid® debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Zintrepid® o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data.

Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En el estudio Reducción Mejorada de los Desenlaces: Ensayo Internacional sobre la Eficacia de Zintrepid® (IMPROVE-IT), 18.144 pacientes con EC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de miopatía fue de 0,2% para Zintrepid® y 0,1% para simvastatina, donde miopatía se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥10 veces el ULN o dos observaciones consecutivas de CK ≥5 y <10 veces el ULN. La incidencia de rabdomiolisis fue de 0,1% para Zintrepid® y 0,2% para simvastatina, donde rabdomiolisis se definió como una debilidad o dolor muscular inexplicable con una CK sérica ≥10 veces el ULN con evidencia de lesión renal, ≥5 X ULN y < 10 X ULN sobre dos ocasiones consecutivas con evidencia de daño renal o CK ≥10.000 U/L sin evidencia de daño renal.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiolisis fue de 0.2% para Zintrepid® y del 0.1% para el placebo.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento de 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) en comparación con 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era China, se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® a pacientes asiáticos y debe emplearse la dosis necesaria más baja.

Interacciones Farmacológicas

• Debido a que Zintrepid® contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de Zintrepid® con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, Nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado.

- Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, la terapia con Zintrepid® debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.

- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Zintrepid® está contraindicado.

Otros medicamentos:

- Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, Zintrepid® debe descontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Zintrepid® y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica

- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.

- Bloqueadores de los canales de calcio
  Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con Diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de ZINTREPID® no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

- Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.

- Lomitapide: La dosis de Zintrepid® no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben de forma concomitante medicamentos con Lomitapide

- Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Zintrepid®, particularmente las dosis más altas de Zintrepid®, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante Zintrepid® con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®.

- Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, Elbasvir y Grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Zintrepid®. La coadministración de Elbasvir y Grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de Zintrepid® no debe exceder de 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan Elbasvir o Grazoprevir.

- Fenofibrato: En un estudio en el cual fue coadministrado Zintrepid® 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 183 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Zintrepid® y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid® y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe Zintrepid® y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

- Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de Zintrepid® administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Zintrepid® y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado.

- Niacina (≥1g/día): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥1g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos (≥1g/día) de niacina.

- Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de Zintrepid® con dosis modificantes de lípidos de niacina (≥1g/día) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

- Anticoagulantes: Si Zintrepid® se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas
En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).
En IMPROVE-IT, 18.144 pacientes con ECC se aleatorizaron para recibir Zintrepid® 10/40 mg diarios (n=9067) o simvastatina 40 mg diarios (n=9077). Durante una mediana de seguimiento de 6,0 años, la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥3 X ULN) fue de 2,5% para Zintrepid® y 2,3% para simvastatina.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid® 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Zintrepid® y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid®, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se mantenga una dosificación de 10mg/80mg diarios de la combinación ezetimiba/simvastatina se deben realizar pruebas del funcionamiento hepático periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia.

Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o Hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zintrepid®, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Zintrepid®.

Zintrepid® se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Zintrepid®.

Insuficiencia hepática
Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Zintrepid® a esos pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar en el esquema posologico la posibilidad de inicio de tratamiento con la dosificación de 80 mg, según concepto del llamado a revisión de oficio realizado mediante Acta No. 44 de 2011, numeral 3.6.1.

3.1.9.6. DIFFERIN CREMA
DIFFERIN GEL

Expediente : 226527 / 208651
Radicado : 2016122412 / 2016129503
Fecha : 02/09/2016
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 g de crema contiene 0.1 g de adapalene
Cada 100 g de gel contiene 0.1 g de adapalene

FormaFarmacéutica: Crema, Gel

Indicaciones: Tratamiento cutáneo del acné vulgaris.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto, embarazo, lactancia, menores de 12 años.

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

Modificación de dosificación.
Modificación de contraindicaciones.
Modificación de reacciones adversas.
Inserto versión 07-2016
Información para prescribir versión 07-2016
Información de seguridad del producto versión 07-2016

Nueva dosificación:

Vía cutánea:
Differin crema/gel debe aplicarse en las zonas afectadas por acné una vez al día antes de acostarse y después de lavarse. Se debe aplicar una fina capa de crema con las yemas de los dedos evitando el contacto con los ojos y los labios (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Asegúrese de que las zonas afectadas estén secas antes de la aplicación.

Dado que en el tratamiento del acné se acostumbra a alternar terapias, se recomienda evaluar la mejoría continuada del paciente después de tres meses de tratamiento con Differin crema.

En pacientes para los que es necesario reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir temporalmente el tratamiento, la frecuencia de aplicación puede restaurarse o puede reiniciarse la terapia una vez que se considere que el paciente puede volver a tolerar el tratamiento.
Si los pacientes usan cosméticos, estos deben ser no comedogénicos y no astringentes.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Differin crema no han sido estudiadas en niños menores de 12 años de edad.

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

Nuevas reacciones adversas:

Differin gel puede presentar las siguientes reacciones adversas:

Sistema Corporal (MedDRA)	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Afección de la piel y tejido subcutáneo	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Piel seca, irritación de la piel, sensación de ardor en piel, eritema
	Poco común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Dermatitis de contacto, molestias en la piel, quemadura solar, prurito, exfoliación de la piel, acné.
	Desconocida*	Dermatitis alérgica (Dermatitis alérgica de contacto), dolor en la piel, hinchazón de piel, irritación palpebral, eritema del párpado, prurito en el párpado, hinchazón del párpado.

* Datos de relevamiento post venta

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:

-Modificación de dosificación.
-Modificación de contraindicaciones.
-Modificación de reacciones adversas.
-Inserto versión 07-2016
-Información para prescribir versión 07-2016
-Información de seguridad del producto versión 07-2016

Nueva dosificación:

Vía cutánea:
Differin crema/gel debe aplicarse en las zonas afectadas por acné una vez al día antes de acostarse y después de lavarse. Se debe aplicar una fina capa de crema con las yemas de los dedos evitando el contacto con los ojos y los labios (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Asegúrese de que las zonas afectadas estén secas antes de la aplicación.

Dado que en el tratamiento del acné se acostumbra a alternar terapias, se recomienda evaluar la mejoría continuada del paciente después de tres meses de tratamiento con Differin crema.

En pacientes para los que es necesario reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir temporalmente el tratamiento, la frecuencia de aplicación puede restaurarse o puede reiniciarse la terapia una vez que se considere que el paciente puede volver a tolerar el tratamiento.
Si los pacientes usan cosméticos, estos deben ser no comedogénicos y no astringentes.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Differin crema no han sido estudiadas en niños menores de 12 años de edad.

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

Nuevas reacciones adversas:

Differin gel puede presentar las siguientes reacciones adversas:

Sistema Corporal (MedDRA)	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Afección de la piel y tejido subcutáneo	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Piel seca, irritación de la piel, sensación de ardor en piel, eritema
	Poco común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Dermatitis de contacto, molestias en la piel, quemadura solar, prurito, exfoliación de la piel, acné.
	Desconocida*	Dermatitis alérgica (Dermatitis alérgica de contacto), dolor en la piel, hinchazón de piel, irritación palpebral, eritema del párpado, prurito en el párpado, hinchazón del párpado.

*** Datos de relevamiento post venta**

3.1.9.7 ISENTRESS® 400 mg

Expediente : 19988423
Radicado : 2015163082 / 2016117790
Fecha : 25/08/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
Fabricante : Merck Sharp & Dohme International Gmbh (Singapore Branch)

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 400 mg deraltegravir

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes con exposición a tratamientos y evidencia de replicación del VIH-1 a pesar de la terapia antirretroviral en curso.

Contraindicaciones: Pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este fármaco. Embarazo, lactancia y niños menores de 2 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004922 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.9.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el pro0dcutro de la referencia:

Modificación de la dosificación
Información para prescribir versión 05 2015
Inserto versión 05 2015

Nueva dosificación:
Isentress® está disponible en la presentación de tabletas por 400 mg, tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.
Pacientes Pediátricos:
Pacientes con peso corporal igual o mayor a 25 Kg: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día. Si el paciente no es capaz de tragar la tableta, considere la tableta masticable, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al dia	1.5 x 100 mg+ dos veces al dia
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.
Pacientes de por lo menos 4 semanas de edad y un peso corporal entre 3 Kg y menos de 25 Kg: La dosis basada en el peso, dos veces al día, se especifica en la Tabla 2.

Para pacientes con un peso corporal entre 11 y 20 Kg, pueden ser usadas las tabletas como se especifica en la Tabla 2. Refiérase a la Tabla 2 para la dosis apropiada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables en pacientes pediátricos con un peso corporal menor a 25 Kg.

Peso Corporal (kg)	Número de tabletas masticables
11 a < 14+	3 x 25 mg dos veces al dia
14 a < 20+	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25	1,5 x 100 mg‡ dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día. +Para peso entre 11 y 20 Kg, las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. ‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.	

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

-Modificación de la dosificación
-Información para prescribir versión 05 2015 radicado bajo número 2016117790
-Inserto versión 05 2015 radicado bajo número 2016117790

Nueva dosificación:

Isentress® está disponible en la presentación de tabletas por 400 mg, tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.
Pacientes Pediátricos:
Pacientes con peso corporal igual o mayor a 25 Kg: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día. Si el paciente no es capaz de tragar la tableta, considere la tableta masticable, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

***La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.**

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.
Pacientes de por lo menos 4 semanas de edad y un peso corporal entre 3 Kg y menos de 25 Kg: La dosis basada en el peso, dos veces al día, se especifica en la Tabla 2.

Para pacientes con un peso corporal entre 11 y 20 Kg, pueden ser usadas las tabletas como se especifica en la Tabla 2. Refiérase a la Tabla 2 para la dosis apropiada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables en pacientes pediátricos con un peso corporal menor a 25 Kg.

Peso Corporal (kg)	Número de tabletas masticables
11 a < 14+	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20+	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25	1,5 x 100 mg‡ dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día. +Para peso entre 11 y 20 Kg, las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. ‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.	

3.1.9.8 METHADOSE® 10 mg TABLETAS

Expediente : 19966033
Radicado : 2016126910
Fecha : 09/09/2016
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de metadona clorhidrato.

FormaFarmacéutica: Tableta

Indicaciones: Manejo de dolor suficientemente severo para requerir tratamiento opioide diario y continuo a largo plazo y para el cual las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Limitaciones de uso

O debido a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto con los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con los opioides de larga acción, reserve las tabletas de clorhidrato de metadona para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivos, no son tolerados o serían inadecuados de otra forma para suministrar manejo suficiente de dolor.
O las tabletas de clorhidrato de metadona no se indican como un analgésico a necesidad.

Tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina).
Tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Contraindicaciones: - hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona. - depresión respiratoria significativa.- asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación. - sospecha o conocimiento de íleo paralítico nuevas advertencias y precauciones: · adicción, abuso y uso incorrecto: las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada por la lista II.

Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte. Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita. Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuento a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona para el desarrollo de estos comportamientos o condiciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente dado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto. El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte. Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con la junta de licenciamiento profesional estatal o la autoridad estatal para sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto. Depresión respiratoria potencialmente fatal: depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de

opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente.

La retención de dióxido de carbono (CO_2) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o a continuación de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial.
Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y a continuación de los incrementos de dosis. Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales. Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.la ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona. Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal: los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos adversos de conducción cardiaca en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios in vitro. Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anormalidades de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo qt también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables,

tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disrritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos: el uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. El síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, a diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, advierta al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible. El síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La iniciación, duración y severidad del síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos varía con base en el opiáceo específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato.
.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central: la hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides). Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que tomó un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Uso en pacientes ancianos, caquécticos y debilitados: la depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquécticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de

clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica: monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria substancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, aún dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

Efecto hipotensor: las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso en pacientes con trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada: monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co2 (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden reducir el control respiratorio, y la resultante retención de co2 puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales: las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones:

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Evitar la abstinencia: evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia. Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis .no suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Conducir y operar maquinaria: las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 3.0 de 05/09/2016
- Información para prescribir versión 3.0 de 05/09/2016

Nueva dosificación:
Dosificación y Administración:
Información general importante

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto terapéutico pico.
- Un alto grado de “tolerancia a opioides” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opioides y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.
- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.

- La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.

Dosificación inicial para manejo del dolor:
Las tabletas de clorhidrato de metadona deberían prescribirse solamente por parte de profesionales del cuidado de la salud que tienen conocimiento en el uso de opioides potentes para el manejo de dolor crónico.
Considere los siguientes factores importantes que diferencian a la metadona de otros analgésicos opioides:

- Existe una alta variabilidad entre pacientes en cuanto a absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Las tasas de conversión equianalgésica con base en la población entre metadona y otros opioides no son exactas cuando se aplican a individuos.

- La duración de la acción analgésica de la metadona es de 4 a 8 horas (con base en estudios de una sola dosis), pero la vida media de eliminación plasmática es de 8 a 59 horas.

- Las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, no se alcanzan hasta por lo menos 3 a 5 días después de iniciar la dosificación y puede tomar más tiempo en algunos pacientes.

Al iniciar el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, tenga en cuenta la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso incorrecto. Monitoree a los pacientes de manera cercana en busca de depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona
Uso de tabletas de clorhidrato de metadona como el primer analgésico opioide.
Inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona con 2.5 mg oralmente cada 8 a 12 horas.

Conversión a partir de otros opioides orales a tabletas de clorhidrato de metadona:

Suspenda todos los otros medicamentos opioides en todo momento cuando inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes al opioide durante la conversión a metadona.

Aunque existen tablas útiles de equivalentes de opioides fácilmente disponibles, existe una variabilidad sustancial entre los pacientes en cuanto a potencia relativa de los diferentes medicamentos y productos opioides. Como tal, es más seguro subestimar los requerimientos de metadona oral de un paciente en 24 horas y suministrar medicación de rescate (por ejemplo opioide de liberación inmediata) que sobrestimar los requerimientos de metadona oral de 24 horas los cuales podrían resultar en reacciones

adversas. Con la dosificación repetida, la concentración de la metadona se incrementa debido a la acumulación sistémica.

Considere lo siguiente cuando utilice la información en la Tabla 1:

- Esto no es una tabla de dosis equianalgésica.
- Los factores de conversión en esta tabla son solamente para la conversión desde otros analgésicos opioides orales hacia tabletas de clorhidrato de metadona.
- La tabla no puede utilizarse para convertir desde tabletas de clorhidrato de metadona hacia otro opioide. El hacerlo así resultará en una sobrestimación de la dosis de nuevo opioide y puede resultar en una sobredosis fatal.

Tabla 1: Factores de conversión para las tabletas de clorhidrato de metadona

Línea base diaria total oral Dosis equivalente de morfina	Requerimiento de metadona oral diario estimado como porcentaje de la dosis equivalente de morfina diaria total
< 100 mg	20 % a 30 %
100 a 300 mg	10 % a 20 %
300 a 600 mg	8 % a 12 %
600 a 1000 mg	5 % a 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Para calcular la dosis estimada de tabletas de clorhidrato de metadona utilizando la Tabla 1:

- Para pacientes en un único opioide, sume la dosis diaria total actual del opioide, conviértala en una Dosis equivalente de morfina de acuerdo al factor de conversión específico para ese opioide específico, luego multiplique la Dosis equivalente de morfina por el correspondiente porcentaje en la tabla anterior para calcular la dosis diaria oral aproximada de metadona. Dividida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).

- Para pacientes en un régimen de más de un opioide, calcule la dosis oral aproximada de metadona para cada opioide y sume los totales para obtener la dosis diaria total aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).

- Para pacientes en un régimen de relación fija de productos analgésicos opioide / no opioide, utilice solamente el componente opioide de estos productos en la conversión.

Siempre redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

Ejemplo de conversión a partir de un opioide único a tabletas de clorhidrato de metadona:
Paso 1: Sume la dosis diaria total del opioide (en este caso, tabletas de liberación extendida de morfina 50 mg dos veces al día)

Tabletas de liberación extendida de morfina de 50 mg 2 veces al día = 100 mg de dosis diaria total de morfina

Paso 2: Calcule la dosis equivalente aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona con base en la dosis diaria total de morfina utilizando la Tabla 1.

Dosis diaria total de morfina de 100 mg x 15 % (10 % a 20 % según la Tabla 1) = 15 mg de tabletas de clorhidrato de metadona diariamente.

Paso 3: Calcule la dosis inicial aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona a suministrarse cada 12 horas. Redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

15 mg al día / 2 = 7.5 mg de tabletas de clorhidrato de metadona cada 12 horas.

Luego 7.5 mg se redondean a tabletas de clorhidrato de metadona de 5 mg cada 12 horas.

Se justifica la observación de cerca y la titulación frecuente hasta que el manejo del dolor sea estable al nuevo opioide. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opioides o de signos de sobre sedación / toxicidad después de convertir los pacientes a tabletas de clorhidrato de metadona.

Conversión de metadona parenteral a tabletas de clorhidrato de metadona
Utilice un cociente de conversión de 1:2 mg para metadona parenteral a oral (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

Titulación y mantenimiento de la terapia para el dolor
Titule individualmente las tabletas de clorhidrato de metadona hasta una dosis que suministre una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Continuamente reevalúe los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para valorar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como también monitorear en busca de desarrollo de adicción, abuso o uso incorrecto. La

comunicación frecuente es importante entre quien prescribe, otros miembros del equipo del cuidado de la salud, el paciente, y la familia / quien cuida durante períodos de cambio de los requerimientos de analgésico, incluyendo la titulación inicial. Durante la terapia crónica, revalore periódicamente la necesidad continua de uso de analgésicos opioides.

Debido a la variabilidad individual en el perfil farmacocinético (es decir, vida media terminal (T1/2) de 8 a 59 horas en diferentes estudios, titule lentamente las tabletas de clorhidrato de metadona, con incrementos de dosis no más frecuentes que cada 3 a 5 días. Sin embargo, debido a esta alta variabilidad, algunos pacientes pueden requerir periodos sustancialmente más largos entre incrementos de dosis (hasta 12 días). Monitoree de cerca a los pacientes en cuanto al desarrollo de reacciones adversas potencialmente fatales (por ejemplo, depresión respiratoria y del SNC). Los pacientes que experimentan dolor irruptivo pueden requerir un incremento de dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, o pueden requerir la medicación de rescate con una dosis apropiada de una medicación de liberación inmediata. Si el nivel de dolor incrementa después de la estabilización de la dosis, intente identificar la fuente de incremento de dolor antes de que incremente la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con opioides, las dosis subsiguientes pueden reducirse y/o puede ajustarse el intervalo de dosificación (es decir cada 8 horas o cada 12 horas). Ajuste la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo de dolor y las reacciones adversas relacionadas con opioides.

Suspensión de las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor
Cuando un paciente ya no requiere terapia con las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor, utilice una titulación gradual hacia abajo, de la dosis cada 2 a 4 días, para evitar signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opioides, debería administrarse la metadona de acuerdo con los estándares de tratamiento aprobados para esto, lo cual incluye limitaciones sobre administración sin supervisión.

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de tabletas de clorhidrato de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de tableta de clorhidrato de metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas reaparecen.

La dosis diaria total de tabletas de clorhidrato de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que los niveles de metadona se acumularán durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Instruya a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o los dólares gastados por día en uso de drogas ilícitas.

Desintoxicación a corto plazo:
Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Disminuya la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de tabletas de clorhidrato de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de desintoxicación de dependencia a opioides
Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opioides durante 24 horas, reduzca la necesidad y ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opioides auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día.

Abstinencia supervisada médicamente después de un tratamiento de periodo de mantenimiento para adicción a opioides

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen el retiro médicamente supervisado del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opioides
La abrupta suspensión de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia de opioides. Los síntomas de abstinencia de opioides se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona
Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opioides quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares.

Cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opioide inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo
La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, una dosis de metadona para una mujer puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:
Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:
- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona.

Advertencias y precauciones
Adicción, abuso y uso incorrecto
Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita.

Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona por el desarrollo de estos comportamientos o condiciones.

Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente determinado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto.

El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte.
Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas

locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente fatal
Depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO_2) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial.

Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y después de cada incremento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal
Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardiaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre

el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anormalidades de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.
Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disrritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Síndrome de abstinencia neonatal a opioides
El uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. El Síndrome de abstinencia neonatal a opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia de opioides en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, advierta al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opioides y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible.

El síndrome de abstinencia neonatal a opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La iniciación, duración y severidad del Síndrome de abstinencia neonatal a opioides varía con base en el opioide específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central
La hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con

alcohol u otros depresores del Sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC.

Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Uso en pacientes ancianos, caquécticos y debilitados:
La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquécticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:
Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

Efecto hipotensor:
Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico, o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO_2 (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales)

En busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO_2 puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:
Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones
La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Evitar la abstinencia:
Evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia.
Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Conducir y operar maquinaria:

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones con medicamentos serotoninérgicos – Síndrome serotoninérgico
Han habido reportes postcomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado.

Se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 3.0 de 05/09/2016**
- **Información para prescribir versión 3.0 de 05/09/2016**

Nueva dosificación:
Dosificación y Administración:
Información general importante

- **El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto terapéutico pico.**
- **Un alto grado de "tolerancia a opioides" no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opioides y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.**
- **Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.**
- **La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.**

Dosificación inicial para manejo del dolor:

Las tabletas de clorhidrato de metadona deberían prescribirse solamente por parte de profesionales del cuidado de la salud que tienen conocimiento en el uso de opioides potentes para el manejo de dolor crónico.
Considere los siguientes factores importantes que diferencian a la metadona de otros analgésicos opioides:

- **Existe una alta variabilidad entre pacientes en cuanto a absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Las tasas de conversión equianalgésica con base en la población entre metadona y otros opioides no son exactas cuando se aplican a individuos.**

- **La duración de la acción analgésica de la metadona es de 4 a 8 horas (con base en estudios de una sola dosis), pero la vida media de eliminación plasmática es de 8 a 59 horas.**

- **Las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, no se alcanzan hasta por lo menos 3 a 5 días después de iniciar la dosificación y puede tomar más tiempo en algunos pacientes.**

Al iniciar el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, tenga en cuenta la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso incorrecto. Monitoree a los pacientes de manera cercana en busca de depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona
Uso de tabletas de clorhidrato de metadona como el primer analgésico opioide.
Inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona con 2.5 mg oralmente cada 8 a 12 horas.

Conversión a partir de otros opioides orales a tabletas de clorhidrato de metadona:

Suspenda todos los otros medicamentos opioides en todo momento cuando inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes al opioide durante la conversión a metadona.

Aunque existen tablas útiles de equivalentes de opioides fácilmente disponibles, existe una variabilidad sustancial entre los pacientes en cuanto a potencia relativa de los diferentes medicamentos y productos opioides. Como tal, es más seguro subestimar los requerimientos de metadona oral de un paciente en 24 horas y suministrar medicación de rescate (por ejemplo opioide de liberación inmediata) que sobrestimar los requerimientos de metadona oral de 24 horas los cuales podrían resultar en reacciones adversas. Con la dosificación repetida, la concentración de la metadona se incrementa debido a la acumulación sistémica.

Considere lo siguiente cuando utilice la información en la Tabla 1:

- **Esto no es una tabla de dosis equianalgésica.**
- **Los factores de conversión en esta tabla son solamente para la conversión desde otros analgésicos opioides orales hacia tabletas de clorhidrato de metadona.**
- **La tabla no puede utilizarse para convertir desde tabletas de clorhidrato de metadona hacia otro opioide. El hacerlo así resultará en una sobrestimación de la dosis de nuevo opioide y puede resultar en una sobredosis fatal.**

Tabla 1: Factores de conversión para las tabletas de clorhidrato de metadona

Línea base diaria total oral Dosis equivalente de morfina	Requerimiento de metadona oral diario estimado como porcentaje de la dosis equivalente de morfina diaria total
< 100 mg	20 % a 30 %
100 a 300 mg	10 % a 20 %
300 a 600 mg	8 % a 12 %
600 a 1000 mg	5 % a 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Para calcular la dosis estimada de tabletas de clorhidrato de metadona utilizando la Tabla 1:

- **Para pacientes en un único opioide, sume la dosis diaria total actual del opioide, conviértala en una Dosis equivalente de morfina de acuerdo al factor de conversión específico para ese opioide específico, luego multiplique la Dosis equivalente de morfina por el correspondiente porcentaje en la tabla anterior para calcular la dosis diaria oral aproximada de metadona. Dividida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).**

- **Para pacientes en un régimen de más de un opioide, calcule la dosis oral aproximada de metadona para cada opioide y sume los totales para obtener la dosis diaria total aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).**

- **Para pacientes en un régimen de relación fija de productos analgésicos opioide / no opioide, utilice solamente el componente opioide de estos productos en la conversión.**

Siempre redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

Ejemplo de conversión a partir de un opioide único a tabletas de clorhidrato de metadona:
Paso 1: Sume la dosis diaria total del opioide (en este caso, tabletas de liberación extendida de morfina 50 mg dos veces al día)

Tabletas de liberación extendida de morfina de 50 mg 2 veces al día = 100 mg de dosis diaria total de morfina

Paso 2: Calcule la dosis equivalente aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona con base en la dosis diaria total de morfina utilizando la Tabla 1.

Dosis diaria total de morfina de 100 mg x 15 % (10 % a 20 % según la Tabla 1) = 15 mg de tabletas de clorhidrato de metadona diariamente.

Paso 3: Calcule la dosis inicial aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona a suministrarse cada 12 horas. Redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

15 mg al día / 2 = 7.5 mg de tabletas de clorhidrato de metadona cada 12 horas.

Luego 7.5 mg se redondean a tabletas de clorhidrato de metadona de 5 mg cada 12 horas.

Se justifica la observación de cerca y la titulación frecuente hasta que el manejo del dolor sea estable al nuevo opioide. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opioides o de signos de sobre sedación / toxicidad después de convertir los pacientes a tabletas de clorhidrato de metadona.

Conversión de metadona parenteral a tabletas de clorhidrato de metadona
Utilice un cociente de conversión de 1:2 mg para metadona parenteral a oral (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

Titulación y mantenimiento de la terapia para el dolor
Titule individualmente las tabletas de clorhidrato de metadona hasta una dosis que suministre una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas.

Continuamente reevalúe los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para valorar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como también monitorear en busca de desarrollo de adicción, abuso o uso incorrecto. La comunicación frecuente es importante entre quien prescribe, otros miembros del equipo del cuidado de la salud, el paciente, y la familia / quien cuida durante períodos de cambio de los requerimientos de analgésico, incluyendo la titulación inicial. Durante la terapia crónica, revalore periódicamente la necesidad continua de uso de analgésicos opioides.

Debido a la variabilidad individual en el perfil farmacocinético (es decir, vida media terminal (T1/2) de 8 a 59 horas en diferentes estudios, titule lentamente las tabletas de clorhidrato de metadona, con incrementos de dosis no más frecuentes que cada 3 a 5 días. Sin embargo, debido a esta alta variabilidad, algunos pacientes pueden requerir periodos sustancialmente más largos entre incrementos de dosis (hasta 12 días). Monitoree de cerca a los pacientes en cuanto al desarrollo de reacciones adversas potencialmente fatales (por ejemplo, depresión respiratoria y del SNC). Los pacientes que experimentan dolor irruptivo pueden requerir un incremento de dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, o pueden requerir la medicación de rescate con una dosis apropiada de una medicación de liberación inmediata. Si el nivel de dolor incrementa después de la estabilización de la dosis, intente identificar la fuente de incremento de dolor antes de que incremente la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con opioides, las dosis subsiguientes pueden reducirse y/o puede ajustarse el intervalo de dosificación (es decir cada 8 horas o cada 12 horas). Ajuste la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo de dolor y las reacciones adversas relacionadas con opioides.

Suspensión de las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor
Cuando un paciente ya no requiere terapia con las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor, utilice una titulación gradual hacia abajo, de la dosis cada 2 a 4 días, para evitar signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.
Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opioides, debería administrarse la metadona de acuerdo con los estándares de tratamiento aprobados para esto, lo cual incluye limitaciones sobre administración sin supervisión.

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de tabletas de clorhidrato de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de tableta de clorhidrato de metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas reaparecen.

La dosis diaria total de tabletas de clorhidrato de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que los niveles de metadona se acumularán durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Instruya a los pacientes que la dosis "durará" por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o los dólares gastados por día en uso de drogas ilícitas.

Desintoxicación a corto plazo:
Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Disminuya la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de tabletas de clorhidrato de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de desintoxicación de dependencia a opioides

Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opioides durante 24 horas, reduzca la necesidad y ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opioides auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día.

Abstinencia supervisada médicamente después de un tratamiento de periodo de mantenimiento para adicción a opioides
Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen el retiro médicamente supervisado del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opioides
La abrupta suspensión de opioides puede llevar a síntomas de abstinencia de opioides. Los síntomas de abstinencia de opioides se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona
Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opioides quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares.

Cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opioide inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo
La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, una dosis de metadona para una mujer puede tener que incrementarse o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:
Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:

- **Depresión respiratoria significativa**
- **Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación**
- **Sospecha o conocimiento de íleo paralítico**
- **Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona.**

Advertencias y precauciones
Adicción, abuso y uso incorrecto
Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita.

Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona por el desarrollo de estos comportamientos o condiciones.

Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente determinado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto.

El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte. Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente fatal
Depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO_2) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial.

Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y después de cada incremento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal
Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardiaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anormalidades de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.
Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disrritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Síndrome de abstinencia neonatal a opioides
El uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. El Síndrome de abstinencia neonatal a opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia de opioides en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada,

advierta al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opioides y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible.

El síndrome de abstinencia neonatal a opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La iniciación, duración y severidad del Síndrome de abstinencia neonatal a opioides varía con base en el opioide específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central
La hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del Sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC.

Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Uso en pacientes ancianos, caquécticos y debilitados:
La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquécticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:
Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos

pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

Efecto hipotensor:
Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico, o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO_2 (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales)

En busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO_2 puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:
Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones
La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Evitar la abstinencia:
Evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia. Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Conducir y operar maquinaria:
Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones con medicamentos serotoninérgicos – Síndrome serotoninérgico
Han habido reportes postcomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado.

Se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis.

3.1.9.9. DOLEX® DURA+ TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19977884
Radicado : 2015155770 / 2016079056
Fecha : 14/06/2016
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 665mg de Acetaminofén.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. La dosis máxima al día no puede exceder 4 g. precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. nota: el ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso.
El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005397 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.
- Información para el consumidor versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.

Nueva dosificación:
Dosis y administración (información para prescribir)

- Vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
- 2 Tabletas tomadas cada 6 a 8 horas según sea requerido, hasta un máximo de 4 tabletas por día.
- La dosis máxima diaria es de 3000 mg de acetaminofén distribuidos en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Esta tableta no debe morderse o chuparse ya que se pueden destruir las propiedades de liberación sostenida de la tableta.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

Dosis y administración (información para consumidor)

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 2 tabletas cada 6-8 horas, según sea requerido. No tomar más de 4 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 6 horas. No chupar o masticar la tableta. Niños menores de 12 años: no se recomienda.
Nuevas precauciones y advertencias:
Precauciones y advertencias
(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias
(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una

combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación del producto de la referencia, teniendo en cuenta que el interesado aduce que al administrar el producto se esta haciendo una "doble entrega" (una inmediata y otra mas prolongada), el producto como tal, a la concentración propuesta contraviene la recomendación de la Sala de no suministrar mas de 500 mg por dosis toma (Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1)

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.3.1. NOVOLIN® R INSULINA

Expediente : 38292
Radicado : 2015173011 / 2016118672
Fecha : 26/08/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene insulina humana monocomponente (insulina humana biosintetica ADN recombinante) 3.5 mg 100 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hipoglicemiante

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipoglicemia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016007645, emitida mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.3., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de dosificación.
Modificación de indicaciones.
Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:

Novolin® R es un tipo de insulina de acción rápida que puede usarse en combinación con otros tipos de insulina de acción prolongada.

Esquema de administración
La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis
Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): Novolin® R se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática
La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente.
Población pediátrica

Novolin® R se puede utilizar en niños y adolescentes.

Nuevas indicaciones:

Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas Precauciones y advertencias:

Hiperglucemia
Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia
En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.
En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas
La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (DNA recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.
Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina
Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Modificación de dosificación.
Modificación de indicaciones.
Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:
Novolin® R es un tipo de insulina de acción rápida que puede usarse en combinación con otros tipos de insulina de acción prolongada.

Esquema de administración

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis
Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): Novolin® R se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática
La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente.
Población pediátrica

Novolin® R se puede utilizar en niños y adolescentes.

Nuevas indicaciones:

Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Nuevas contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hiperglucemia
Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia
En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.
En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas
La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (DNA recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en la zona de inyección
Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una

rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.
Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina
Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

3.3.2. XALKORI® 200 mg CÁPSULAS
XALKORI® 250 mg CÁPSULAS

Expediente : 20091271 / 20083808
Radicado : 2016128107 / 2016128105
Fecha : 13/09/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Cápsulas dura

Indicaciones: Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés o cpcnp) avanzado, metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico), previamente tratado.

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

Precauciones y advertencias: Hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis), prolongación del intervalo QT, bradicardia, insuficiencia renal.

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

Modificación de indicaciones.
Modificación de contraindicaciones
Inserto versión 18.0 de 24 de Junio de 2016 v.1.0
Información para prescribir versión 18.0 de 24 de Junio de 2016 v.1.0

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

Modificación de contraindicaciones:
Falla cardíaca
En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardiaca graves, potencialmente mortales, o fatales.

Los pacientes que reciben crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la descontinuación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien los datos que aporta el interesado muestran un incremento en la sobrevida libre de progresión, estos mismos datos muestran una tendencia no favorable en sobrevida global y efectos adversos considerablemente mayores para crizotinib, por otra parte no se presenta un análisis de calidad de vida, por tanto la Sala

considera que el interesado debe aportar la información complementaria que permita evaluar con mayor objetividad la relación beneficio/riesgo en la nueva indicación solicitada.

3.3.3. NOVOLIN® N 100 UI/mL

Expediente : 38294
Radicado : 2015172125 / 2016111982
Fecha : 16/08/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL de suspension inyectable contiene 100 IU de insulina humana DNA recombinante

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Hipoglicemiante útil en el control clínico de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Novolin N está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Novolin N está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la formula. Advertencias: a cualquier cambio de una insulina por parte debe realizarse con cautela y solo bajo instrucciones del medico

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007641, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de dosificación.
Modificación de indicaciones.
Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:
Novolin® N es una insulina de acción prolongada.

Esquema de administración:
La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Novolin® N puede utilizarse solo o combinación con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal (inyección por la mañana y/o la noche) con insulina de acción rápida administrada en las comidas.

Ajustes de la dosis
Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o que afectan a la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides puede requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
Novolin® N se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.
Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática
La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente.

Cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina humana de forma individual.

Población pediátrica
Novolin® N se puede utilizar en niños y adolescentes.

Nuevas indicaciones:

Novolin® N está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:
Hipoglucemia
Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.
En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica.

Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (DNA recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina.

Interacción con tiazolidindionas y otros medicamentos a base de insulina
Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Modificación de dosificación.
Modificación de indicaciones.
Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:
Novolin® N es una insulina de acción prolongada.

Esquema de administración:
La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Novolin® N puede utilizarse solo o combinación con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar

como insulina basal (inyección por la mañana y/o la noche) con insulina de acción rápida administrada en las comidas.

Ajustes de la dosis
Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes en el riñón, hígado o que afectan a la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides puede requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
Novolin® N se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.
Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática
La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente.

Cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina humana de forma individual.

Población pediátrica
Novolin® N se puede utilizar en niños y adolescentes.

Nuevas indicaciones:

Novolin® N está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:
Hipoglucemia
Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria,

náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.
En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica.

Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (DNA recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de

hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina.

Interacción con tiazolidindionas y otros medicamentos a base de insulina
Se han reportado casos de insuficiencia cardiaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.3.4 PUROXAN JARABE 2 g/100 mL

Expediente : 19903259
Radicado : 2016112749
Fecha : 17/08/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene Doxofilina 2 g

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo sintomático del asma bronquial en adultos y niños.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la teofilina o a alguno de los componentes del preparado.

Pacientes con infarto del miocardio, hipotensión y mujeres embarazadas.

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

Nuevas indicaciones:

Medicamento alternativo en el manejo sintomático del asma bronquial en adultos y niños y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de las indicaciones únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Medicamento alternativo cuandos los medicamentos de primera línea han sido insuficientes en el manejo sintomático del asma bronquial en adultos y niños y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en adultos.

3.3.5. RELVAR ELLIPTA 100 µg/25 µg

Expediente : 20096310
Radicado : 2016121047
Fecha : 31/08/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:
Cada dosis pre-dispensada contiene 100/25 microgramos de furoato de fluticasona /vilanterol (como trifenatato).

Cada inhalación única de furoato de fluticasona / vilanterol proporciona una dosis entregada de 92/22 microgramos de furoato de fluticasona / vilanterol.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: EPOC: Relvar Ellipta® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Contraindicaciones: Relvar ellipta® está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona, vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:
Exacerbaciones:
Relvar ellipta® no debe utilizarse para tratar una exacerbación aguda de epoc, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida.

El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con relvar ellipta®, por epoc sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Broncoespasmo paradójico:
Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Relvar ellipta® debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares:
Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo relvar ellipta®. Por lo tanto, relvar ellipta® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes con insuficiencia hepática:
Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicos relacionados con corticoesteroides.

Efectos sistémicos de corticoesteroides:
Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje hpa, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata y glaucoma. Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, relvar ellipta® debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Neumonía:
Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben relvar ellipta®. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales.

Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC.

Que reciben relvar ellipta®, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal <25 kg/m2 y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) vef1<50% predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

Riesgo de muerte con el uso de beta estimulante de vida media larga

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

Modificación de dosificación.
Modificación de grupo etario.
Modificación de indicaciones.
Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
Modificación de reacciones adversas.
Inserto versión GDS08/IPI09 de fecha 09 de Junio de 2016
Información para prescribir versión GDS08/IPI09 de fecha 09 de Junio de 2016

Nueva dosificación:

Dosis y Administración
Relvar Ellipta solo es para uso mediante inhalación.

Relvar Ellipta debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla

Asma:

Debe advertirse a los pacientes que Relvar Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta2 inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona / vilanterol que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones
Adultos (mayores de 18 años de edad)
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día. Una inhalación de Relvar Ellipta de 200/25 microgramos una vez al día debe considerarse una dosis inicial de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticosteroide inhalado en combinación con un agonista beta2 de larga duración.
Relvar Ellipta 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relvar Ellipta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC
Poblaciones
Adultos
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día.
Relvar Ellipta de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños
El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.
Población especial: Asma y EPOC

Ancianos
No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática
Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100/25 microgramos.

Nuevo Grupo etario:

Dosis y Administración:
Relvar Ellipta solo es para uso mediante inhalación.
Relvar Ellipta debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla

Asma:
Debe advertirse a los pacientes que Relvar Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta2 inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona / vilanterol que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones
Adultos (mayores de 18 años de edad)
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día

Una inhalación de Relvar Ellipta de 200/25 microgramos una vez al día
Debe considerarse una dosis inicial de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticosteroide inhalado en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Relvar Ellipta 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relvar Ellipta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC
Poblaciones
Adultos
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día.
Relvar Ellipta de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños
El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

Población especial: Asma y EPOC

Ancianos
No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años

Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100/25 microgramos.

Nuevas indicaciones:

EPOC:
Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Asma:
Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β2 de acción prolongada y un corticoesteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β2 inhalados de acción corta administrados "a demanda"

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones
Relvar Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona, vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones
Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos ß 2 de acción prolongada (LABA)

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

Exacerbaciones
Relvar Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con Relvar Ellipta, por asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con Relvar Ellipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento

pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar Relvar Ellipta.

Broncoespasmo Paradójico:
Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida.

Relvar Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares
Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo Relvar Ellipta.

En un estudio controlado con placebo en sujetos con historia de, o un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, no hubo aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares graves, o adjudicación de muertes de causa cardiovascular en pacientes recibiendo furoato de fluticasona /vilanterol comparado con placebo.

Sin embargo, Relvar Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes con insuficiencia hepática
Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicos relacionados con corticosteroides.

Efectos sistémicos de corticosteroides:
Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata y glaucoma.

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, Relvar Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Neumonía

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales (ver Estudios clínicos y Reacciones Adversas). Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal <25 kg/m2 y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) VEF1<50% predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue poco común. Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ vilanterol 100/25 o placebo. No se identificaron factores de riesgo.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos
Se utilizaron los datos de estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con RELVAR ELLIPTA. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7,034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6,237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC.

Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

Estas reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico y frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes:	≥1/10
Comunes:	≥1/100 a <1/10
Poco Comunes:	≥1/1000 a <1/100.
Raras:	≥1/10000 a <1/1000
Muy raras:	<1/10000

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles**	Poco Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas** *	Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
*Neumonía
En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3,255 pacientes con EPOC (al tamizado y post-broncodilatador, 45% del FEV1 predicho, desviación estándar (SD) 13% en promedio) quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 50, 100, y 200 microgramos) / vilanterol 25 microgramos en comparación con aquellos que recibieron vilanterol 25 microgramos sólo (3%).

Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron Relvar Ellipta (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento con Relvar Ellipta 200/25 microgramos, uno durante el tratamiento con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, y uno después del tratamiento con vilanterol en monoterapia.

En SUMMIT, un estudio multi-céntrico, randomizado (HZC113782), 16,568 sujetos recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos, furoato de fluticasona 100 microgramos, vilanterol 25 microgramos, o placebo por un promedio de 1.7 años.

Los sujetos tenían EPOC moderada (al tamizado y post-broncodilatador, 60% del FEV1 predicho, desviación estándar (SD) 6% en promedio) y una historia de, o un riesgo

aumentado de enfermedad cardiovascular. Los eventos adversos de neumonía se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventospor 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Neumonía	237 (6) [39.5]	228 (5) [42.4]	163 (4) [27.7]	214 (5) [38.4]
Neumonía grave	140 (3) [22.4]	146 (4) [25.1]	104 (3) [16.4]	127 (3) [22.2]
Muertes adjudicadas a neumonía	13 (<1) [1.8]	10 (<1) [1.5]	6 (<1) [0.9]	9 (<1) [1.4]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con RELVAR ELLIPTA con una concentración de 100/25 microgramos (9.6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8.0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 200/25 microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 100/25 microgramos. Pocos de los eventos de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

** Eventos Cardiovasculares
Para el estudio SUMMIT, los eventos adversos cardiovasculares se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventospor 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Cardiovasculares	735 (18) [163]	699 (17) [157]	707 (17) [157]	695 (17) [164]
Cardiovasculares graves	350 (8) [64.5]	320 (8) [58.1]	337 (8) [59.2]	318 (8) [63.2]
Muertes adjudicadas a de causa cardiovascular	82 (2)	80 (2)	90 (2)	86 (2)

	[11.7]	[11.6]	[12.9]	[13.0]

***Fracturas

En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3,255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de Relvar Ellipta (2%) en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de Relvar Ellipta en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (ej., compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de Relvar Ellipta y vilanterol.

Para el estudio SUMMIT, las fracturas se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventospor 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Todas las fracturas	82 (2) [13.6]	66 (2) [12.8]	74 (2) [13.2]	69 (2) [11.5]
Fracturas comúnmente asociadas con el uso de ICS	23 (<1) [3.4]	24 (<1) [3.9]	17 (<1) [2.4]	13 (<1) [2.1]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria.	Raros
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Temblor	Raro

Trastornos Cardiacos	Palpitaciones, Taquicardia	Raro Raro
Trastornos de tejidos músculoesquelético y conectivo	Espasmos musculares	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Broncoespasmo paradójico	Raro

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

-Modificación de dosificación.
-Modificación de grupo etario.
-Modificación de indicaciones.
-Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
-Modificación de reacciones adversas.
-Inserto versión GDS08/IPI09 de fecha 09 de Junio de 2016
-Información para prescribir versión GDS08/IPI09 de fecha 09 de Junio de 2016

Nueva dosificación:

Dosis y Administración
Relvar Ellipta solo es para uso mediante inhalación.

Relvar Ellipta debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla

Asma:
Debe advertirse a los pacientes que Relvar Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta2 inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona / vilanterol que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones
Adultos (mayores de 18 años de edad)
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día. Una inhalación de Relvar Ellipta de 200/25 microgramos una vez al día debe considerarse una dosis inicial de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticosteroide inhalado en combinación con un agonista beta2 de larga duración.
Relvar Ellipta 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relvar Ellipta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC
Poblaciones
Adultos
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día.
Relvar Ellipta de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños
El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.
Población especial: Asma y EPOC

Ancianos
No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática
Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100/25 microgramos.

Nuevo Grupo etario:

Dosis y Administración:
Relvar Ellipta solo es para uso mediante inhalación.
Relvar Ellipta debe administrarse una vez al día en las mañanas o en la tarde, pero a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla

Asma:
Debe advertirse a los pacientes que Relvar Ellipta debe utilizarse de forma regular, incluso en ausencia de síntomas.

Si surgen síntomas en el periodo entre dosis, debe administrarse un agonista beta2 inhalado de acción corta, para obtener alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados de forma regular por un profesional de la salud, para que la concentración de furoato de fluticasona / vilanterol que están recibiendo se mantenga en forma óptima, y sólo sea modificada por recomendación médica.

Poblaciones
Adultos (mayores de 18 años de edad)
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día

Una inhalación de Relvar Ellipta de 200/25 microgramos una vez al día
Debe considerarse una dosis inicial de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos en pacientes que requieren una dosis baja a mediana de un corticosteroide inhalado en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Relvar Ellipta 200/25 microgramos debe considerarse en pacientes que requieren una dosis más alta de corticoesteroides inhalados en combinación con un agonista beta2 de larga duración.

Si los pacientes no se controlan de forma adecuada con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, considere aumentar la dosis a 200/25 microgramos, lo cual puede proporcionar una mejoría adicional para el control del asma.

Niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relvar Ellipta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC
Poblaciones
Adultos
La dosis recomendada de Relvar Ellipta es:
Una inhalación de Relvar Ellipta de 100/25 microgramos una vez al día.
Relvar Ellipta de 200/25 microgramos no está indicado en pacientes con EPOC.

Niños
El uso en niños no es relevante debido a la indicación de EPOC de este producto.

Población especial: Asma y EPOC

Ancianos
No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años

Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
Un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, mostró un aumento del triple en la exposición sistémica a furoato de fluticasona (AUC).

Debe tenerse precaución al administrar en pacientes con insuficiencia hepática ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticoesteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave la dosis máxima es 100/25 microgramos.

Nuevas indicaciones:

EPOC:
Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Asma:

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β2 de acción prolongada y un corticoesteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β2 inhalados de acción corta administrados "a demanda"

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones
Relvar Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona, vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones
Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos ß 2 de acción prolongada (LABA)

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

Exacerbaciones
Relvar Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con Relvar Ellipta, por asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con Relvar Ellipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar Relvar Ellipta.

Broncoespasmo Paradójico:
Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la

dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida.

Relvar Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares
Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo Relvar Ellipta.

En un estudio controlado con placebo en sujetos con historia de, o un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, no hubo aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares graves, o adjudicación de muertes de causa cardiovascular en pacientes recibiendo furoato de fluticasona /vilanterol comparado con placebo.

Sin embargo, Relvar Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes con insuficiencia hepática
Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicos relacionados con corticosteroides.

Efectos sistémicos de corticosteroides:
Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata y glaucoma.

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticoesteroides, Relvar Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Neumonía
Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales (ver Estudios clínicos y Reacciones Adversas). Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía

en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal <25 kg/m2 y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) VEF1<50% predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

La incidencia de neumonía en pacientes con asma fue poco común. Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ vilanterol 100/25 o placebo. No se identificaron factores de riesgo.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos
Se utilizaron los datos de estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con RELVAR ELLIPTA. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7,034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6,237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC.

Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

Estas reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico y frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes:	**≥1/10**
Comunes:	**≥1/100 a <1/10**
Poco Comunes:	**≥1/1000 a <1/100.**
Raras:	**≥1/10000 a <1/1000**
Muy raras:	**<1/10000**

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles**	Poco Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas** *	Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
***Neumonía**
En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3,255 pacientes con EPOC (al tamizado y post-broncodilatador, 45% del FEV1 predicho, desviación estándar (SD) 13% en promedio) quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 50, 100, y 200 microgramos) / vilanterol 25 microgramos en comparación con aquellos que recibieron vilanterol 25 microgramos sólo (3%).

Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron Relvar Ellipta (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento con Relvar Ellipta 200/25 microgramos, uno durante el tratamiento con Relvar Ellipta 100/25 microgramos, y uno después del tratamiento con vilanterol en monoterapia.

En SUMMIT, un estudio multi-céntrico, randomizado (HZC113782), 16,568 sujetos recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos, furoato de fluticasona 100 microgramos, vilanterol 25 microgramos, o placebo por un promedio de 1.7 años.

Los sujetos tenían EPOC moderada (al tamizado y post-broncodilatador, 60% del FEV1 predicho, desviación estándar (SD) 6% en promedio) y una historia de, o un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Los eventos adversos de neumonía se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventospor 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Neumonía	237 (6) [39.5]	228 (5) [42.4]	163 (4) [27.7]	214 (5) [38.4]
Neumonía grave	140 (3) [22.4]	146 (4) [25.1]	104 (3) [16.4]	127 (3) [22.2]
Muertes adjudicadas a neumonía	13 (<1) [1.8]	10 (<1) [1.5]	6 (<1) [0.9]	9 (<1) [1.4]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con RELVAR ELLIPTA con una concentración de 100/25 microgramos (9.6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8.0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 200/25 microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 100/25 microgramos. Pocos de los eventos de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

**** Eventos Cardiovasculares**
Para el estudio SUMMIT, los eventos adversos cardiovasculares se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventospor 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Cardiovasculares	735 (18) [163]	699 (17) [157]	707 (17) [157]	695 (17) [164]
Cardiovasculares graves	350 (8) [64.5]	320 (8) [58.1]	337 (8) [59.2]	318 (8) [63.2]
Muertes adjudicadas a de causa cardiovascular	82 (2) [11.7]	80 (2) [11.6]	90 (2) [12.9]	86 (2) [13.0]

*****Fracturas**
En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3,255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de

tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de Relvar Ellipta (2%) en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de Relvar Ellipta en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (ej., compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de Relvar Ellipta y vilanterol.

Para el estudio SUMMIT, las fracturas se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventospor 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Todas las fracturas	82 (2) [13.6]	66 (2) [12.8]	74 (2) [13.2]	69 (2) [11.5]
Fracturas comúnmente asociadas con el uso de ICS	23 (<1) [3.4]	24 (<1) [3.9]	17 (<1) [2.4]	13 (<1) [2.1]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria.	Raros
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Temblor	Raro
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones, Taquicardia	Raro Raro

Trastornos de tejidos músculoesquelético y conectivo	**Espasmos musculares**	**Común**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	**Broncoespasmo paradójico**	**Raro**

3.3.6. MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg SANDOZ

Expediente : 20038752
Radicado : 2016122657
Fecha : 02/09/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticoides.

Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardiaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático.

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

Precauciones y advertencias: como todos los medicamentos micofenolato de mofetilo 500mg sandoz puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los tienen.

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

Modificación de indicaciones.
Inserto versión 6

Nuevas indicaciones:

Para la profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardíaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción

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

-Modificación de indicaciones.
-Inserto versión 6

Nuevas indicaciones:

Para la profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides. Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardíaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente. Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático.

Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción

3.3.7. JARDIANCE 25 mg

Expediente : 20061998
Radicado : 2016066674 / 2016119525
Fecha : 29/08/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combianada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: Jardiance® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias:

- este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.
- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardiaca y falla hepática es limitada
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016008565, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de indicaciones.
Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
Inserto versión 20151103del 03 de Noviembre de 2015
Información para prescribir versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015.

Nuevas indicaciones:

Jardiance® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Prevención de eventos cardiovasculares:

Jardiance® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular
- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.
Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales
Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética
Jardiance® no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de Jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer CAD mientras toman inhibidores del SGLT2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina en pacientes que requieran insulina.

Uso en pacientes con deterioro renal:
El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de TFGe <30ml/min/1,73 m^2.

Monitoreo de la función renal:
Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen
Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias
En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de

edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones ya que la información allegada y el análisis independiente de la literatura disponible no aportan evidencia robusta que la respalde.

3.3.8 AZITROMICINA 500 mg TABLETAS
AZITROMICINA 250 mg TABLETAS

Expediente : 59081
Radicado : 2016129293
Fecha : 14/09/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de azitromicina
Cada tableta recubierta contiene 250 mg de azitromicina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia. Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales

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

-Modificación de indicaciones.
-Modificación de contraindicaciones.

Nuevas indicaciones:
Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina, incluyendo entre otras: infecciones odontogénicas; infecciones del tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis; infecciones de trasmisión sexual por Chlamydia trachomatis o Neisseria gonorrhoeae; afecciones de la piel y tejidos blandos.

Se recomienda la adición de azitromicina a la terapia con BALA (broncodilatadores de acción prolongada), CI (corticoides inhalados), y/o ACLA (anticolinérgicos de acción prolongada), en los pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones recurrentes, dada la disminución en la frecuencia de las mismas

Nuevas contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida a la azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con antecedentes de ictericia colestática / disfunción hepática asociada con el uso previo de azitromicina. Embarazo y lactancia. La prolongación de la repolarización cardíaca y el intervalo QT, aumentan el riesgo de desarrollar arritmias cardiacas y Torsades de Pointes, potencialmente fatales.

Se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos diarrea asociada a Clostridium difficile, incluyendo la azitromicina. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y predispone a sobrecrecimiento por *Clostridium difficile*

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

-Modificación de indicaciones.
-Modificación de contraindicaciones.

Nuevas indicaciones:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina, incluyendo entre otras: infecciones odontogénicas; infecciones del tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis; infecciones de trasmisión sexual por Chlamydia trachomatis o Neisseria gonorrhoeae; afecciones de la piel y tejidos blandos.

Se recomienda la adición de azitromicina a la terapia con BALA (broncodilatadores de acción prolongada), CI (corticoides inhalados), y/o ACLA (anticolinérgicos de acción prolongada), en los pacientes con EPOC y antecedentes de exacerbaciones recurrentes, dada la disminución en la frecuencia de las mismas

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con antecedentes de ictericia colestática / disfunción hepática asociada con el uso previo de azitromicina. Embarazo y lactancia. La prolongación de la repolarización cardíaca y el intervalo QT, aumentan el riesgo de desarrollar arritmias cardiacas y Torsades de Pointes, potencialmente fatales.

Se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos diarrea asociada a Clostridium difficile, incluyendo la azitromicina. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, y predispone a sobrecrecimiento por *Clostridium difficile*

3.3.9 JARDIANCE 10mg
JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 2015169750 / 2016098153
Fecha : 21/07/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de empagliflozina.
Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combianada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: Jardiance® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias:

- este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.
- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardiaca y falla hepática es limitada
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006146, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 20151103del 03 de Noviembre de 2015
- Información para prescribir versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015.

Nuevas indicaciones:

Jardiance® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Prevención de eventos cardiovasculares:

Jardiance® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:
- Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular
- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.
Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales:
Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética:
Jardiance® no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de Jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer CAD mientras toman inhibidores del SGLT2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (véase Posología y Administración) en pacientes que requieran insulina.

Uso en pacientes con deterioro renal
El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de TFGe <30ml/min/1,73 m2.

Monitoreo de la función renal
Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen:
Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:
En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada:
Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12., ya que la información allegada y el análisis independiente de la literatura disponible no aportan evidencia robusta que la respalden la nueva indicación, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. MONTELUKAST 5 mg + DESLORATADINA 2.5 mg TAB
MONTELUKAST 10 mg + DESLORATADINA 5 mg TAB

Expediente : 20100352
Radicado : 2015135692 / 2016124252
Fecha : 06/09/2016
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacapsulas S.A

Composición:
Cada tableta contiene Montelukast 5 mg + Desloratadina 2.5 mg
Cada tableta contiene Montelukast 10 mg + Desloratadina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antihistamínico no sedante de dosis única diaria, antagonista de los leucotrienos.

Montelukast 10 mg Desloratadina 5 mg:

- Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes embarazo y lactancia, niños menores de 15 años.
- Advertencias: No es útil para el manejo del episodio agudo de ASMA.

Montelukast 5 mg Desloratadina 2,5 mg:

- Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En niños menores de 6 años. Embarazo y lactancia.

- Advertencias: No es útil para el manejo del episodio agudo del asma.

Precauciones: Si con el consumo de este medicamento se observa cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, comunicarse inmediatamente con el médico tratante.

Reacciones Adversas:

Desloratadina: En estudios clínicos en población pediátrica, se administró Desloratadina jarabe a un total de 246 niños entre los 6 meses y 11 años de edad. La incidencia global de eventos adversos en niños de 2 a 11 años fue similar en los grupos de Jarabe y placebo. En niños de 6 a 23 meses, los eventos adversos reportados más frecuentes y con mayor incidencia comparado con placebo fueron diarrea (3,7%), fiebre (2,3%) e insomnio (2,3%).

Por otra parte, en los estudios clínicos en las indicaciones incluida rinitis alérgica y urticaria crónica, a las dosis recomendadas de 5mg al día, se informó un 3% mayor de eventos adversos en comparación con los que recibieron placebo. El evento adverso más frecuentemente reportado superior a placebo fue fatiga (1,2%), resequedad oral (0,8%) y cefalea (0,6%). En muy raras ocasiones, se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y rash, taquicardia, palpitaciones, hiperactividad psicomotora, convulsiones, elevación de las enzimas hepáticas e incremento de la bilirrubina.

Montelukast: En general, los efectos colaterales reportados en los estudios clínicos (cefalea y dolor abdominal), fueron usualmente leves, y no requirieron suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportada con Montelukast fue similar a la observada con un placebo. Los siguientes efectos colaterales se han reportado después de la comercialización de Montelukast (Dado que estas reacciones son reportadas por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar en forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal al medicamento): Infección de vías respiratorias altas, Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, muy raramente infiltración Eosinofilia hepática, palpitaciones, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, Eritema multiforme, artralgia, mialgias. Vértigo, somnolencia, parestesia/ hipoestesia y muy raramente convulsiones Desórdenes psiquiátricos: Agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostil, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, pensamientos y acciones suicidas, temblores.

Interacciones:
Desloratadina:No se han observado interacciones clínicamente relevantes en coadministración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Montelukast: La concentración plasmática de fenobarbital disminuye con la administración concomitante de Montelukast; sin embargo no se recomienda el ajuste de dosis. En personas que reciben fenobarbital posiblemente por inducción del metabolismo hepático se ha observado una disminución del 40% (AUC) del Montelukast, sin embargo, no se recomienda el ajuste de dosis pero si un cuidadoso control médico para detectar posibles eventos adversos. El Montelukast puede ser administrado concomitante con las otras terapias empleadas en el tratamiento del asma como también en el tratamiento de la rinitis alérgica, a las dosis clínicamente indicadas no se encontraron efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la teofilina (vía endovenosa), varios esteroides, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina y fexofenadina ni su metabolito.

El metabolismo del Montelukast es mediado en parte por el citocromo P 450 (CYP) isoenzimas 3A4 y 2C9 y existe la posibilidad de que drogas que induzcan o inhiban estas isoenzimas podrían alterar las concentraciones plasmáticas del Montelukast. El Montelukast no parece presentar algún efecto inhibitorio en la CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19 o la CYP2D6. El efecto de drogas que inhiben la CYP3A4 (eritromicina, ketoconazol) o la CYP2C9 (fluconazol) en la farmacocinética del Montelukast está aún por determinar

Dosificación y Grupo Etario:

Montelukast 5 mg + Desloratadina 2.5 mg: Niños de 6 a 14 años.
Montelukast 10 mg + Desloratadina 5 mg: Niños mayores de 15 años y adultos.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado interpone recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016030032 Generada por concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.4.1., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto Montelukast 5mg + Desloratadina 2.5mg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.4.1., dado que la información aportada no muestra evidencia suficiente de la ventaja de esta asociación sobre el uso de cada uno de sus principios activos en monoterapia e insiste que los estudios aportados no tienen un diseño adecuado para demostrar seguridad y eficacia de la asociación.

3.8.2. BOSULIF® 100mg TABLETAS RECUBIERTAS
BOSULIF® 500mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20100516
Radicado : 2015137539 / 2016094920

Fecha : 14/07/2016
Fecha C.R : 15/09/2016
Interesado : Pfizer S.A.S. y Pfizer PFE Colombia S.A.S.
Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH y Excella GmbH

Composición:

Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 100 mg de bosutinib
Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a 500 mg de bosutinib

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosomaFiladelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (ALT, AST), vómito, diarrea, mielosupresión, retención de líquidos. La exposición a bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se ha observado disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib. Evitar la administración concomitante de inductores e inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, aumento del nivel de ALT y de AST, trombocitopenia, anemia, neutropenia, náuseas, vómitos, infección del aparato

respiratorio, disminución del apetito, dolor de cabeza, disnea, dolor abdominal, erupción, artralgia, fatiga, pirexia y edema. Mayor información sobre reacciones adversas se describe en la información para prescribir e inserto adjuntos.

Interacciones:

Inhibidores de CYP3A:

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p.ej., boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/Ritonavir, mibefradil, Nefazodona, Nelfinavir, posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) o de inhibidores moderados de CYP3A (p.ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darnavir/Ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, productos derivados del pomelo, imatinib, verapamilo), ya que puede producirse un aumento en la concentración plasmática del bosutinib.

Administre con precaución si el bosutinib está siendo administrado de manera concomitante con inhibidores leves de CYP3A.

Se recomienda la selección de medicamentos concomitantes alternativos sin potencial de inhibición de enzimas o con un potencial mínimo, siempre que sea posible.

En caso de que el bosutinib deba administrarse con un inhibidor de CYP3A potente o moderado, debe considerarse una reducción de la dosis de bosutinib.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 5 dosis diarias de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 100 mg de bosutinib, el ketoconazol aumentó la $C_{máx}$ de bosutinib 5,2 veces y el ABC de bosutinib en plasma 8,6 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo en ayunas.

En un estudio realizado en 20 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 125 mg de aprepitant (un inhibidor moderado de CYP3A) de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, el aprepitant aumentó la $C_{máx}$ de bosutinib 1,5 veces y el ABC de bosutinib en plasma 2,0 veces, en comparación con la administración de bosutinib solo con alimentos.

Inductores de CYP3A:
Evite la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A (p.ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o de inductores moderados de CYP3A (p.ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) con bosutinib.

En función de la gran reducción de la exposición al bosutinib que ocurrió cuando este se administró de forma simultánea con rifampicina, es poco probable que aumentar la dosis de bosutinib compense de manera suficiente la pérdida de la exposición cuando se lo administra de forma simultánea con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Tenga precaución si el bosutinib se administra de manera concomitante con inductores débiles de CYP3A.

En un estudio realizado en 24 sujetos sanos a los que se les administraron 6 dosis diarias de 600 mg de rifampicina de forma simultánea con una dosis única de 500 mg de bosutinib, la rifampicina disminuyó la $C_{máx}$ de bosutinib al 14% y el ABC de bosutinib en plasma al 6% de los valores de bosutinib administrado solo con alimentos.

Inhibidores de Bomba de Protones (IBP):
Tenga precaución cuando el bosutinib se administre de manera concomitante con inhibidores de bomba de protones (IBP). Se deben considerar los antiácidos de acción corta como una alternativa a los IBP. Los momentos para la administración del bosutinib y los antiácidos deben ser diferentes (es decir, tomar el bosutinib por la mañana y los antiácidos por la noche) siempre que sea posible. El bosutinib muestra una solubilidad acuosa *in vitro* dependiente del pH. Cuando se administró una dosis oral única de bosutinib (400 mg) de forma simultánea con dosis orales múltiples de lansoprazol (60 mg) en un estudio de 24 sujetos sanos en ayunas, la $C_{máx}$ y el ABC de bosutinib disminuyeron al 54% y al 74%, respectivamente, de los valores observados cuando el bosutinib (400 mg) se administró solo.

Efectos del bosutinib sobre otros medicamentos:
En un estudio realizado en 27 sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de 500 mg de bosutinib de forma simultánea con una dosis única de 150 mg de mesilato de dabigatrán Etexilato (un sustrato de la glucoproteína P [P-gp]), el bosutinib no aumentó la $C_{máx}$ ni el ABC del dabigatrán en plasma, en comparación con la administración de mesilato de dabigatrán Etexilato con alimentos. Los resultados del estudio indican que el bosutinib no es un inhibidor de P-gp clínico.

Un estudio in vitro indica que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inducción por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los estudios in vitro indican que es poco probable que las interacciones medicamentosas clínicas ocurran como resultado de la inhibición por bosutinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis:
En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis a 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (RHC) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (RCgC) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas:

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas >5 × límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a ≤2,5 × LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas ≥3 × LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina >2 × LSN y niveles de fosfatasa alcalina <2 × LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4, (incremento ≥7 heces/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤1.

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 400 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día.

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas:

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia

ANC[a]<1,0 × 10^9/L y/o Plaquetas <50 × 10^9/L	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10^9/L y las plaquetas ≥50 × 10^9/L. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. No se han evaluado dosis menores a 300 mg/día.

[a] Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica:
No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Administración en pacientes con deterioro hepático:
En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día.

Según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día.

Administración a pacientes con deterioro renal:
En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 400 mg por día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos.

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes o severas y exhiban lo siguiente:

Una respuesta hematológica subóptima en la semana 8.
Una respuesta citogenética subóptima en la semana 12.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado interpone recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016020708 Generada por concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2015, numeral 3.1.1.8, para continuar con la aprobación de declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 al principio activo monohidrato de bosutinib.

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

3.8.3. TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 20 mg/10 mg/ 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20101701
Radicado : 2015149870 - 2016107000
Fecha : 05/08/2016
Fecha C.R. : 16/08/2016
Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

- Un comprimido recubierto con película contiene 10,82 mg de atorvastatina calcio Trihidrato (equivalente a 10 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio Trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio Trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio Trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 43,28 mg de atorvastatina calcio Trihidrato (equivalente a 40 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Triveram® está indicado para el tratamiento sustitutivo de la hipertensión esencial y/o enfermedad de las arterias coronarias estable con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta en pacientes adultos que ya se controlan adecuadamente con las mismas dosis de atorvastatina, perindopril y amlodipino que las de la asociación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos, a las estatinas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento

- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad

- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas

- Hipotensión grave

- Shock (incluyendo shock cardiogénico)

- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de grado alto)

- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio

- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociados con el tratamiento previo con un IECA

- Angioedema hereditario o idiopático

- Uso concomitante con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 mL/min/1,73 m^2)

Precauciones y advertencias:

Las advertencias y precauciones especiales relacionadas con atorvastatina, perindopril y amlodipino son de aplicación para Triveram.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:
Debido al componente atorvastatina de Triveram, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que las anomalías queden resueltas. En caso de aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad (LSN), se recomienda una reducción de la dosis de atorvastatina, usando los componentes individuales, o la retirada de atorvastatina. Triveram debe administrarse con precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía.

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona hacia una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén

tomando Triveram y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender Triveram y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores AUC son más elevados en los pacientes con alteraciones de la función hepática; no se han establecido recomendaciones posológicas. Los pacientes tratados con Triveram que sufran una alteración hepática grave precisan una vigilancia estrecha.

Considerando los efectos de atorvastatina, perindopril y amlodipino, Triveram está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa o elevación injustificada y persistente de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad. Triveram se debe administrar con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática y en aquellos que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía. Si se precisa un cambio posológico, se ajustará la dosis de cada componente.

Efectos en el músculo esquelético:
Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria, que puede producir insuficiencia renal.

Determinación de la creatina quinasa:
Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Antes del tratamiento:
Atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición para la rabdomiolisis. El nivel de CK debe determinarse antes de iniciar un tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

Insuficiencia renal
Hipotiroidismo
Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades sustanciales de alcohol

En ancianos (edad > 70 años) debe considerarse la necesidad de dicha medición, según la presencia de otros factores de predisposición para la rabdomiolisis
Situaciones en las que pueden aumentar los niveles en plasma, como interacciones y poblaciones especiales incluidas subpoblaciones genéticas.

En tales situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación a los posibles beneficios, y se recomienda un seguimiento clínico.

Si los niveles CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) en la situación inicial, no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:
Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambre o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar.
Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con Triveram, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento se debe interrumpir.
En los casos en que los síntomas musculares sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.

Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
Debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Triveram si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad) o si se diagnostica o sospecha una rabdomiolisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo Ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/Ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente

por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico

Enfermedad pulmonar intersticial:
Excepcionalmente, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo. Los síntomas que presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con Triveram.

Diabetes mellitus:
Algunas pruebas sugieren que las estatinas, como grupo, elevan la glucemia y en algunos pacientes con alto riesgo de diabetes futura pueden producir un nivel de hiperglucemia que requiera la atención formal de la diabetes. Sin embargo, este riesgo se compensa por el descenso del riesgo vascular de las estatinas y, por tanto, no debe ser motivo alguno para suspender el tratamiento con Triveram. Los pacientes de riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², elevación de triglicéridos, hipertensión) que reciban tratamiento con Triveram requieren una vigilancia clínica y bioquímica con arreglo a las guías nacionales.

Los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina deben ser controlados cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento con medicamentos que contengan un inhibidor de la ECA, como Triveram

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:
Los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Triveram deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (categorías III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de amlodipino que en el de placebo.

Los medicamentos que contienen antagonistas del calcio, incluido el amlodipino, se deben administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que pueden incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:
Los inhibidores de la ECA, como el perindopril, pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina). Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada o sin ella.

Esto es más probable que ocurra en pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, que se refleja en la administración de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o alteraciones de la función renal. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste posológico.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una perfusión intravenosa de una disolución de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

El perindopril puede reducir aún más la presión arterial sistémica en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tensión arterial normal o baja. Este efecto puede anticiparse y no suele ser motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Triveram.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral:

Al igual que con otros medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como perindopril, Triveram se administrará con cautela a los pacientes con estenosis mitral o una estenosis aórtica importante que no sea de grado alto. El uso de Triveram está contraindicado en pacientes con obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Trasplante de riñón:
No existe ninguna experiencia relativa a la administración de perindopril arginina en pacientes con un trasplante de riñón reciente.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Triveram se puede administrar a pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min y no resulta adecuado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min (insuficiencia renal moderada o grave). En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de la dosis de cada uno de los componentes. La vigilancia sistemática del potasio y la creatinina forman parte de la pauta médica habitual en pacientes con insuficiencia renal

La hipotensión que sigue al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA, como el perindopril, puede alterar aún más la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. En tales circunstancias, se ha descrito insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la retirada del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular, hay un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han experimentado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Triveram.

Amlodipino puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal.

No se ha evaluado el efecto de la asociación de Triveram en pacientes con insuficiencia renal. Las dosis de Triveram deben respetar las dosis recomendadas de los componentes individuales tomados por separado.

Pacientes hemodializados:
Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos

pacientes, se debe considerar la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o un grupo diferente de antihipertensivo.

Hipersensibilidad/angioedema:
Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Triveram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben Triveram

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Triveram que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como Triveram,

durante tratamientos de desensibilización (p. ej. veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /agranulocitosis /trombocitopenia/anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia.

Triveram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Triveram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza:
Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.
Triveram, que contiene el IECA perindopril, puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de los IECA. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos en pacientes tratados con Triveram.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Triveram puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej. heparina).

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Triveram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico

Litio:
No se recomienda el uso asociado de litio con medicamentos que contengan perindopril, como Triveram

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

Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA con bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y disminuye la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno

Si se considera que el tratamiento bloqueador dual es absolutamente necesario, solo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar Triveram

Reacciones Adversas:

Si usted experimenta alguno de estos efectos secundarios, que pueden ser graves, suspenda el medicamento y acuda de inmediato al médico:

- Hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para respirar (angioedema) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Reacciones graves de la piel, por ejemplo erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de toda la piel, picor intenso, ampollas, pelado e hinchado de la piel, inflamación de las mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- Debilidad, dolor a la palpación o dolor muscular y especialmente si al mismo tiempo tiene malestar o fiebre alta; puede ser debida a una rotura muscular anómala que puede ser mortal y causar problemas en los riñones (raras, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas)

- Debilidad de los brazos o de las piernas o problemas para hablar, que pueden ser el signo de un posible ictus (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Mareos intensos (frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) o desmayos (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) debidos a una presión sanguínea baja

- Latidos cardíacos inusualmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Silbidos respiratorios repentinos, dolor en el pecho, falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Inflamación del páncreas con posible dolor intenso en el abdomen y en la espalda acompañado de una sensación terrible de malestar (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema de hígado (muy raras, pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas)

- Amarilleo de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Erupción de la piel que con frecuencia se inicia con placas rojas y picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas).

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 Personas):

- Inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz
- Reacciones alérgicas (como erupción de la piel, picor)
- Aumento en los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre), aumento de la creatina quinasa en sangre
- Dolor de cabeza, mareos, vértigo, sensación de hormigueo y de cansancio
- Alteraciones de la visión
- Acúfenos (sensación de ruidos o zumbido en los oídos)
- Tos, falta de aire (disnea)
- Trastornos gastrointestinales: sensación de arcadas (náuseas), vómitos, estreñimiento, ventosidades, indigestión, diarrea, dolor abdominal, anomalías del gusto, dispepsia
- Dolor en los músculos o articulaciones, espasmos musculares y dolor de espalda
- Hinchazón de tobillos (edema), palpitaciones (percepción del latido cardíaco), rubefacción
- Resultados de los análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anómalo del hígado

Poco frecuentes(pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Anorexia (pérdida de apetito), ganancia o pérdida de peso, disminución de los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre)
- Pesadillas, insomnio, trastornos del sueño, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, depresión
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies o en los miembros, reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria
- Visión borrosa, visión doble
- Tensión arterial baja

- Estornudos/congestión nasal producida por inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)
- Alteración del ritmo intestinal, eructos, boca seca, dolor abdominal superior e inferior
- Picor intenso o erupción grave de la piel, placas rojas en la piel, decoloración de la piel, aparición de grupos de ampollas en la piel, habones, reacción de sensibilidad a la luz (aumento en la sensibilidad de la piel al sol), caída del pelo
- Problemas de riñón, trastornos al orinar, mayor necesidad de orinar por la noche, aumento del número de micciones

- Incapacidad para obtener una erección, impotencia, molestias o aumento del tamaño de las mamas en los hombres
- Dolor de cuello, cansancio muscular
- Cansancio, sensación de malestar, debilidad, temblor, desmayo, caída, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la temperatura (fiebre), aumento de la sudoración, dolor
- Palpitaciones, taquicardia (ritmo cardiaco rápido), vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos)
- Aumento de los eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- Análisis de glóbulos blancos en orina positivo
- Cambio en los parámetros de laboratorio: elevación del potasio en sangre que revierte al retirar la medicación, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en el caso de pacientes diabéticos, elevación de la urea en sangre y de la creatinina en sangre

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):
- Confusión
- Hemorragias o hematomas inesperados
- Colestasis (color amarillento de la piel y del blanco de los ojos)
- Lesión tendinosa
- Cambios de los parámetros de laboratorio: niveles elevados de las enzimas hepáticas, niveles elevados de bilirrubina en suero
- Trastornos de los nervios que pueden producir debilidad, hormigueo o entumecimiento

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):
- Neumonía eosinófila (tipo raro de neumonía)
- Pérdida de la audición
- Sensibilidad a la luz
- Aumento de la tensión muscular
- Trastornos combinados de rigidez, temblor y/o alteraciones del movimiento
- Hinchazón de las encías
- Insuficiencia renal aguda

- Distensión abdominal (gastritis)
- Función hepática anómala, color amarillento de la piel (ictericia)
- Aumento de las enzimas hepáticas que puede modificar algunas pruebas médicas
- Cambios en la concentración sanguínea, por ejemplo disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas, que podría ocasionar hematomas o hemorragias inusualmente frecuentes (daño en los glóbulos rojos), enfermedad como resultado de la destrucción de glóbulos rojos

Frecuencia no conocida:

- Debilidad muscular constante

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

Interacciones:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo Ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fíbrico, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/Ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo.

Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Dosificación y Grupo Etario:

El comprimido de Triveram se administrará en una sola toma al día, por la mañana, antes del desayuno.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado interpone recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015048972, la cual fue generada mediante Acta 08 de 2016numeral 3.1.4.1., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación y la aprobación del inserto radicado bajo número 2015149870.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.4.1., ya que no considera pertinente la asociación en razón a la Norma 8.2.4.0.N10, por tratarse de una asociación con principios activos que requieren manejo por separado, de acuerdo con las condiciones clínicas y paraclínicas de los pacientes.

3.8.4. INTRATECT ® 100 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972378
Radicado : 2016126971/2016022152
Fecha : 22/02/2016
Fecha CR : 09/09/2016
Interesado :Amarey Nova Medical S.A.
Fabricante : Biotest Pharma GMBH

Composición:
Cada mL contiene Proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (contenido de inmunoglobulina A menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: IGG1 aprox. 57%, IGG2 aprox. 37%, IGG3 aprox. 3%, IGG4 aprox. 3%) 50 mg.

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott Aldrich, mieloma o leucemia linfocitica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes. Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki. Trasplante alogénico de médula ósea.

Y adicionalmente:
- Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP)
- Miastenia gravis
- Neuropatía motora multifocal
- Esclerosis Múltiple
- Polimiositis
- Miositis
- Dermatomiositis
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
- Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido
- Anemia Hemolítica Autoinmune”

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016031969 del 22 de Agosto de 2016 la cual fue generada mediante Acta No. 12 de 2016 numeral 3.3.2. Para continuar con la aprobación en la ampliación de las indicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones únicamente así (Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45., Acta No. 07 de 2015, numeral 3.3.3):

Nuevas Indicaciones:

- Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.
- Púrpura trombocitopénico primario idiopático.
- Síndrome de guillain barré.
- Enfermedad de kawasaki.
-Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- **Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia**
- **Inmunodeficiencia variable común**
- **Inmunodeficiencia severa combinada**

-Síndrome de Wiskott Aldrich.
-Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
-Trasplante de médula ósea alogénica.
-Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
-Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

Adicionalmente, la Sala recomienda negar las demás indicaciones solicitadas por cuanto la información allegada no muestra la real evidencia clínica de su efectividad.

3.8.5. INTRATECT®50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972381
Radicado : 2016126976/2016022150
Fecha : 23/02/2016
Fecha CR : 09/09/2016
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (Contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg, distribuciónde la subclase igg: igg1 APROX 57%, IGG2 APROX 37%, IGG3 APROX 3%, IGG4 APROX 3%)

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott Aldrich, mieloma o leucemia linfocitica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes. Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré.

Enfermedad de Kawasaki.
Trasplante alogénico de médula ósea
Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP)
Miastenia gravis
Neuropatía motora multifocal
Esclerosis Múltiple
Polimiositis
Miositis
Dermatomiositis
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido
Anemia Hemolítica Autoinmune

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2016031964 del 22 de Agosto de 2016 la cual fue generada mediante Acta No. 12 de 2016 numeral 3.3.1. Para continuar con la aprobación en la ampliación de las indicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones únicamente así (Acta no. 04 de 2016, numeral 3.12.45., Acta No. 07 de 2015, numeral 3.3.3):

Nuevas Indicaciones:

- Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.
- Púrpura trombocitopénico primario idiopático.
- Síndrome de guillain barré.

- Enfermedad de kawasaki.
-Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- **Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia**
- **Inmunodeficiencia variable común**
- **Inmunodeficiencia severa combinada**

-Síndrome de Wiskott Aldrich.
-Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
-Trasplante de médula ósea alogénica.
-Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
-Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

Adicionalmente, la Sala recomienda negar las demás indicaciones solicitadas por cuanto la información allegada no muestra la real evidencia clínica de su efectividad.

3.8.6. HERTRAZ™

Expediente : 20089978
Radicado : 2015024360 / 2015122102 / 2016083676
Fecha : 22/06/2016
Interesado : Mylan Pharmaceuticals Private Limited
Fabricante : Mylan Pharmaceuticals Private Limited by M/s. Biocon Limited

Composición:

Cada vial (unidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
Cada vial (multidosis) contiene 150 mg/7.2 mL de trastuzumab
Cada vial (multidosis) contiene 440 mg/20 mL de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

Presentaciones comerciales:
150 mg (Vial Uso único)
150 mg/Vial (Vial uso múltiple)
440 mg/Vial (Vial uso múltiple)

Indicaciones:

Cáncer de mama
Cáncer metastásico de mama:
Hertraz ™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo HER2 (CBM):

- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean candidatos para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con hormona-receptor CSM positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz:
Hertraz ™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo. (CMP).
- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante Hertraz™, para localmente avanzados (incluyendo inflamatoria) enfermedades o tumores> 2 cm de diámetro.
Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer metastásico o de mama precoz, cuyos tumores tienen o sobreexpresión HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico:
Hertraz ™ en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de la unión gastroesofágica del estómago o que no han recibido tratamiento anti-cáncer previo para su enfermedad metastásica.
Hertraz™ sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 como se define por IHC2 + y un resultado

SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado 3+ IHC. Métodos de ensayo precisos y validados deben ser utilizados.

Contraindicaciones:

• Hipersensibilidad al trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes enumerados a continuación:
- L-histidina
- L-histidina Clorhidrato
- Trehalosa dihidrato
- Polisorbato 20

• Disnea Severa en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia de oxígeno suplementario

Precauciones y Advertencias:

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.
De acuerdo con la literatura publicada, no hay datos clínicos disponibles actualmente en el re-tratamiento de los pacientes con exposición previa al trastuzumab en el tratamiento adyuvante.
Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.

Disfunción cardíaca:
Consideraciones generales:
Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (Asociación del Corazón de Nueva York [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en los pacientes que reciben quimioterapia que contiene terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de antraciclina (doxorubicina o epirrubicina). Estos pueden ser de moderados a grave y se han asociado con la muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes con un mayor riesgo cardiaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.
Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y exposición a ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardiaca basal incluyendo la historia clínica y el examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y / o MUGA escáner (ventrioculografía isotópica) o resonancia magnética de formación de imágenes. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Evaluaciones cardiacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses

a partir de la última administración de trastuzumab. Una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debe ser realizada antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.
Debido a que la vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28 a 38 días, trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclinas después de dejar el trastuzumab, pueden estar posiblemente en mayor riesgo de disfunción cardiaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 27 semanas después de dejar trastuzumab. Si se utilizan las antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente.
La evaluación cardiológica formal debe ser considerada en pacientes en los que existen problemas cardiovasculares después del examen basal de tamizaje. En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un control más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento si no hay beneficio clínico de la terapia con trastuzumab. La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que sufren de disfunción cardiaca, no se ha estudiado de forma prospectiva. Si FEVI cae ≥10 puntos de la fracción de eyección (FE) desde la línea de base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto, superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y su respectivo seguimiento.
Si desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, que deba ser tratada con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotales, mejoraron con el tratamiento estándar de ICC que consiste en un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab, continúan en terapia sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de mama metastásico:
El trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar simultáneamente en combinación en el ajuste de CSM. Los pacientes con CSM que han recibido previamente antraciclinas, también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz:
Para los pacientes con CMP, evaluaciones cardiacas, como la realizada al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben antraciclinas, se recomienda la quimioterapia adicional de supervisión, y se producen anualmente un máximo de 5 años a partir de la última administración de trastuzumab, o más si se observa una disminución continua de la FEVI.
Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requieren tratamiento médico, antecedentes o ICC existente (NYHA II-IV), FEVI <55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardiaca clínicamente significativa, hipertensión leve controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, se excluyeron de estudios pivotales de CMP adyuvantes y neoadyuvante con trastuzumab y por lo tanto, el tratamiento no puede ser recomendado en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante:
El trastuzumab y antraciclinas no se debe administrar simultáneamente en combinación en el entorno del tratamiento adyuvante.
En pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen “sin antraciclina” con docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, más eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotales realizados en el cual una mediana de seguimiento de 5,5 años era disponible (BCIRG006) un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticas se observó en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano seguido de terapia con antraciclinas hasta 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos comparadores (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).
Factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes, incluyen la edad avanzada (> 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de la iniciación de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC)> 25 kg/m2.

Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante:

En los pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas sólo en pacientes sin quimioterapia previa y sólo con regímenes con antraciclinas en dosis bajas, es decir, las dosis máximas acumulativas: de doxorubicina 180 mg/m2 o epirrubicina360 mg/m2.
Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de baja dosis y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, quimioterapia citotóxica adicional no debe ser administrada después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional, se determina en base a los factores individuales.
La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina, actualmente está limitada a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina dosis acumulativa de 180 mg/m2) o epirubicina dosis de 300 mg/m2). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).
La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.
Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad
Reacciones adversas graves a la infusión de trastuzumab que se han reportado con poca frecuencia incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxis, disnea, urticaria y angioedema. La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos se producen durante o dentro de 2,5 horas a partir del inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión la perfusión, ésta debe interrumpirse debe disminuirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron otras infusiones de trastuzumab.
Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab.
También se han reportado mejoría inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de los síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de aparición tardía y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares:
Eventos pulmonares graves han sido reportados con el uso de trastuzumab en la post-comercialización. Estos eventos de vez en cuando han sido mortales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial, incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidos por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en la aparición. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab. Se debe tener precaución para neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.
Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con en el uso de trastuzumab a la fecha, son la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.
En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

• Muy frecuente (≥1 / 10),
• Común (≥1 / 100 a <1/10),
• Poco Común (≥1 / 1.000 a <1/100),
• Rara (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000),
• Muy rara (<1 / 10.000),
• No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se presenta en la siguiente tabla, las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotales y en la post-comercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotales.
Tabla. Reacciones adversas notificadas con monoterapia trastuzumab intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en Post-comercialización.

Clase de sistema órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	+Neumonía	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zoster	Común
	Infección	Común
	Influenza	Común
	Nasofaringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Infección de la piel	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común
	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipela	Común
	Celulitis	Común
	Septicemia	Poco Común
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión Tumor maligno	No conocido
	Progresión neoplasia	No conocida
La sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy Común
	Anemia	Muy Común
	Neutropenia	Muy Común
	Blanca disminución del recuento de glóbulos / leucopenia	Muy Común
	Trombocitopenia	Común
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ El shock anafiláctico	No conocido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso / Pérdida de peso	Común

	Anorexia	Común
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Insomnio	Común
	Pensamientos anormales	Común
Trastornos del sistema nervioso	1 Temblor	Muy Común
	Mareo	Muy Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Neuropatía periférica	Común
	Parestesia	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común
	Disgeusia	Común
	Ataxia	Común
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	conjuntivitis	Muy Común
	Aumento del lagrimeo	Muy Común
	Ojo seco	Común
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	[1]Disminuye la presión arterial	Muy Común
	[1]Aumento de la presión arterial	Muy Común
	[1]Latidos del corazón irregulares	Muy Común
	[1]Palpitación	Muy Común
	[1]Aleteo cardíaco	Muy Común
	Fracción de eyección disminuida *	Muy Común

	[+]Insuficiencia cardiaca (congestiva)	Común
	[+1]Taquiarritmia supraventricular	Común
	Miocardiopatía	Común
	Derrame pericárdico	Poco común
	Shock cardiogénico	No conocido
	Pericarditis	No conocido
	Bradicardia	No conocida
	Ritmo de galope presente	No conocida
Desorden vascular	Sofocos	Muy común
	[+1]Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Sibilancias	Muy Común
	[+1]Disnea	Muy Común
	Tos	Muy Común
	Epistaxis	Muy Común
	Rinorrea	Muy Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	Faringitis	Común
	[+]Un Derrame pleural	Poco común
	Neumonitis	Raro
	[+]Fibrosis pulmonar	No conocida
	[+]Dificultad respiratoria	No conocida
	[+]Insuficiencia respiratoria	No conocida
	[+]Infiltración pulmonar	No conocida
	[+]Edema agudo de pulmón	No conocida
	[+]Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida
	[+]Broncoespasmo	No conocida
	[+]Hipoxia	No conocida

	[+]Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Desordenes gastrointestinales	Diarrea	Muy Común
	Vómitos	Muy Común
	Náusea	Muy Común
	Hinchazón de labios	Muy Común
	Dolor abdominal	Muy Común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común
	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad en la boca	Común
Transtornos Hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común
	Sensibilidad hepática	Común
	Ictericia	Raro
	Insuficiencia hepática	No conocida
Piel y tejido subcutáneo	Eritema	Muy Común
	Erupción	Muy Común
	[1]Hinchazón de la cara	Muy Común
	Alopecia	Muy Común
	Acné	Común
	Piel seca	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Rash Maculopapular	Común
	Alteraciones de las uñas	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasis	Común
	Dermatitis	Común

	Urticaria Un	Poco común
	Angioedema	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy Común
	Tensión muscular	Muy Común
	Mialgia	Muy Común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor en los huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Común
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Del aparato reproductor y trastornos mamarios	Inflamación de mama / mastitis	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy Común
	Dolor de pecho	Muy Común
	Escalofríos	Muy Común
	fatiga	Muy Común
	Síntomas similares a la gripe	Muy Común
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy Común
	Dolor	Muy Común
	Pirexia	Muy Común
	Inflamación de la mucosa	Muy Común
	Edema periférico	Común
	Malestar	Común
	Edema	Común

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Común

[+]Indica las reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.
[1]Indica las reacciones adversas que se reportan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No están disponibles PORCENTAJES específicos para estos.
*Observado con la terapia combinada seguido de antraciclinas y combinado con taxanos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Disfunción cardíaca:

La insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II - IV es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Los signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope por S3 o fracción de eyección ventricular reducida, se han observado en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivótales de trastuzumab adyuvante se administra en combinación con quimioterapia, la incidencia de grado 3/4 disfunción cardíaca (específicamente sintomático Insuficiencia Cardíaca Congestiva) fue similar en los pacientes que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes que se administraron secuencialmente trastuzumab a un taxano (0.3- 0.4%). La tasa fue más alta en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y régimen de dosis baja de antraciclina es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca clase NYHA III-IV en el 0,6% de los pacientes en el brazo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) después de 1 año de terapia con trastuzumab (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con trastuzumab) fue de 0,89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 6,35%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos FEVI consecutivo valorada ≥50% después del evento) fue evidente para el 70% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se

demostró en 83,1% de los pacientes tratados con trastuzumab. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos se produjo después de la finalización de trastuzumab.

En los ensayos pivotales metastásicos de trastuzumab por vía intravenosa, la incidencia de la disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se combinó con paclitaxel en comparación con el 1% - 4% para paclitaxel sólo. Para monoterapia, la tasa fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina / ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que para antraciclina / ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones tipo alérgico e hipersensibilidad:
Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que son tratados con trastuzumab experimentará algún tipo de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de niveles moderados en intensidad (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a ocurrir más temprano en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuir su frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.
La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia.
Reacciones anafilácticas graves que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

Hematotoxicidad:
Se produjo neutropenia febril muy comúnmente. Comúnmente se producen reacciones adversas que incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares:
Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis,

derrame pleural, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria
Los detalles de las medidas de minimización de riesgos se presentan en la sección de

Advertencias y Precauciones.:
Notificación de sospechas de reacciones adversas
El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a través del respectivo sistema de presentación de informes nacionales

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. De acuerdo con la literatura publicada, no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos sobre la base de los resultados de un análisis farmacocinético de población (HO407g, O551g, HO649g, y HO648g).
Los datos a continuación son presentados desde la literatura publicada.
Efecto de Trastuzumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos
Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con positivo HER2 CSM sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos principales hidroxylpaclitaxel 6-α, POH, y doxorubicinol, DOL) no se altera en presencia de trastuzumab (8 mg / kg o / kg dosis de carga IV 4 mg seguidos por 6 mg / kg Q3W o 2 mg / kg Q1WIV, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición total del metabolito doxorubicina, (7-desoxi-13-dihidro doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito, no está claro.
Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo brazo de trastuzumab (4mg / kg IV dosis de carga 4 mg y 2 mg / kg IV semanal) y docetaxel (60 mg / m2 IV) en las mujeres japonesas con positivo HER2 CSM, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel.
Estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (TOGA) lleva a cabo en pacientes hombres y mujeres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utiliza con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina, no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o mediante el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí, mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combina con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso concurrente de capecitabina o mediante el uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.
Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg / kg de carga / 2 mg / kg Q1W IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con HER2 CSM (JP16003 estudio) positivo, no hay evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.
La comparación de los resultados de dos estudios de PK Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados de forma concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios de fase II en el que trastuzumab se administró como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con HER2-positivo CSM indica que las concentraciones séricas mínimas trastuzumab individual y promedio varían dentro y entre los estudios, pero no hay un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.
La administración de anastrozol concomitante, no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Dosificación y grupo etario:

Cáncer de mama metastásico:
Esquema de tres veces por semana
La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanas es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal:
La dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 4 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de trastuzumab es de 2 mg / kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de carga.
Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel
De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotales (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.
Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa:
De acuerdo con la literatura publicada, en el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz:
Esquema de tres veces por semana y semanal
Como un régimen de tres veces por semana la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab a intervalos de tres veces semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como (dosis de carga inicial de 4 mg / kg seguido de 2 mg / kg cada semana) régimen semanal de forma concomitante con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.
Cáncer gástrico metastásico:
Esquema de tres veces por semana
La dosis de inicio recomendada es de 8 mg / kg de peso corporal. La dosis recomendada de mantenimiento a intervalos de tres semanales es de 6 mg / kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y el Cáncer gástrico:
Duración del tratamiento:
Los pacientes con CSM o CGM deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; ampliar el tratamiento en CMP mas allá de un año no se recomienda.

Reducción de la dosis:
De acuerdo con la literatura publicada, no se hicieron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos reversibles de mielosupresión quimioterapia – Inducida pero deben ser cuidadosamente monitoreados por las complicaciones de la neutropenia durante este tiempo. Consulte la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.
Si la fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) cae ≥ 10 puntos la Fracción de Eyección (FE) desde la línea base y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas.
Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que se considere que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos para evaluación por un cardiólogo y para seguimiento.

Dosis perdidas:
Si el paciente olvida tomar una dosis de trastuzumab por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo. Dosis de mantenimiento posteriores (régimen semanal: 2 mg / kg; régimen de tres por semana: 6 mg / kg, respectivamente), deben entonces ser dadas de acuerdo con el calendario anterior.
Si el paciente pierde una dosis de trastuzumab por más de una semana, una dosis de re-carga de trastuzumab debe administrarse aproximadamente más de 90 minutos (régimen semanal: 4 mg / kg; régimen 3 veces a la semana: 8 mg / kg). Dosis posteriores de mantenimiento trastuzumab (régimen semanal: 2 mg / kg; cada tres semanas régimen de

6 mg / kg, respectivamente) debe volverse a administrar (régimen semanal: todas las semanas; régimen de tres semanales cada 3 semanas) a partir de ese punto.
Poblaciones especiales:
Estudios farmacocinéticos dedicados en personas mayores y personas con insuficiencia renal o hepática no se han llevado a cabo. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron a afectar a la biodisponibilidad de trastuzumab.
Población pediátrica
No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica

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 Recurso de Reposición frente a la negación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia emitida mediante Resolución No. 2016018401. En el sentido presentar los argumentos con el fin de que se revoque dicha resolución y en consecuencia se aprueben los siguientes putos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión agosto de 2014.

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.

3.10.1. DERECHOS PETICIÓN

3.10.1. COAGIL VII®

Radicado : 16035510
Fecha : 12/04/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se revoque el concepto establecido en el Acta No. 9 de 2014 nuemral 3.83.1, por la cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto COAGIL® con expediente 20059932, debido a que se cuenta con información técnico científica que demuestra reacciones adversas serias, y que en agencia sanitarias internacionales como las de Chile y Peru donde el producto pretendio ingresar, las autoridades sanitarias

negaron o declararon el abandono de las solicitudes del registro sanitario correspondiente.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que su solicitud fue resuelta en la presente Acta en el numeral 3.11.6.

3.10.2 COAGIL VII®

Radicado : 16081190
Fecha : 01/08/2016
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicite a la compañía Novo Nordisk Colombia S.A.S.

1. Dado que el producto Coagil VII®, no ha tenido reporte de efectos adversos serios, acredite ante su despacho la documentación a la cual se hace referencia en su derecho de petición, sopena de estar incursos en aseveraciones falsas sobre el comportamiento del producto Coagil VII® en el mercado.
2. Acredite ante su despacho los reportes adversos que ha tenido el producto Novoseven, comercializado por la sociedad Novo Nordisk Colombia S.A.S., en razón a que aduce que el producto Coagil VII®, ha tenido reacciones adversas serias, lo cual es confuso dado que el producto bajo la marca Coagil VII® no ha reportado reacciones adversas serias en Rusia país de origen, y aún no ha iniciado su comercialización en Colombia u otro país en américa latina razón por la cual creemos que su interés en conocer las reacciones adversas que ha presentado el producto derivan de la comercialización misma del producto Novoseven. Por lo tanto, en razón al interés general que conlleva el comportamiento de este producto biológico en el mercado, despierta nuestro interés en que dicha compañía que si comercializa el producto en Colombia, acredite ante su despacho los reportes adversos serios que han tenido el medicamento biológico en sus años de comercialización y el manejo que le han dado a los mismos.
3. Se conteste el derecho de petición bajo radicado No. 16035510 de fecha12/04/2016, ratificando la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, mediante Resolución No. 2014030463 del 19 Septiembre del 2014, basados en qué los argumentos expuestos en el mencionado derecho de petición, carecen de todo fundamento haciendo improcedente la solicitud de revocatoria a la aprobación de evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, teniendo en cuenta que el estudio y aprobación del producto Coagil VII® cumplió todos los pasos legales dentro del procedimiento administrativo correspondiente, y que dicha aprobación ya consta en acto administrativo expedido por la Dirección

de Registros Sanitarios conllevando a la aplicación de todos los principios administrativos de debido proceso, derecho defensa y presunción de legalidad del acto Administrativo.

4. Se ratifique con direccionamiento al grupo de registro sanitario la aprobación del evaluación farmacológica del producto Coagil VII®, basados en que el producto cumplió con todas y cada una de las exigencias de orden farmacológico aplicables para el momento eso aprobación, siendo ilegal la pretensión de aplicación retroactiva de un decreto reglamentario que inclusive hoy día no está vigente como lo es el decreto 1782 del 18 de septiembre del 2014, dado que este articulo 26 del mencionado decreto condiciona la entrada en vigencia de dicho decreto hasta tanto se expidan las guías de evaluación de inmunogenicidad y guías de estabilidad que tratan los numerales 22.1, y 22.3, del articulo 22 ibídem, las cuales aún se mantienen pendientes de expedición.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que su solicitud fue resuelta en la presente Acta en el numeral 3.11.6.

3.11. CONSULTAS, VARIOS

3.11.1. VICERALGINA® COMPUESTA TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19962121
Radicado : 2016055898
Fecha : 28/04/2016
Fecha CRC : 17/08/2016
Interesado : Bioquifar Pharmaceutica S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene: Butilbromuro de Hioscina 10mg, Acetaminofén 500 mg.

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones: Analgésico, antiespasmódico.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralitico o estenosis pilórica. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

ElGrupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, conceptuar

sobre la información farmacológica allegada en la Renovación del producto, dado que no se encuentra conceptuada en Actas.

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.

3.11.2. METOTREXATO 500 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20098317
Radicado : 2015116994
Fecha : 07/09/2015
Fecha CR : 30/08/2016
Interesado : Laboratorio LKM S.A.

Composición: Cada vial contiene 500mg de Metotrexato

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, Coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocitica aguda, Linfosarcoma y psoriasis.

Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad al medicamento, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones y Contraindicaciones 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.

De igual manera se solicita concepto para el Inserto versión 120034-03 con fecha de revisión Noviembre de 2010, la información clínica y la información para el paciente, armonizados para las concentraciones de 500 mg y 50 mg allegado por el interesado mediante escrito 2015116994 y 2015117000.

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.

3.11.3. CICLOFOSFAMIDA 200mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20097019
Radicado : 2015105465
Fecha : 14/08/2015
Fecha (CRC):29/08/2016
Interesado : Laboratorio Kemex S.A

Composición: Cada vial contiene Ciclofosfamida 200mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Para el manejo de algunas leucemias agudas como leucemia mielógena y leucemia monocítica aguda. Asimismo, en leucemias crónicas como leucemia granulocítica crónica y en leucemia linfocítica crónica. Utilizado en linfoma de hodgkin y no hodgking estadio iii y iv, en linfoma linfocítico difuso o nodular, linfoma de células mixtas, en linfoma histiocítico y en linfoma de burkitt.

tratamiento de carcinoma de pulmón, adenocarcinoma de ovario, neuroblastoma, cáncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de cérvix, de vejiga, de endometrio, carcinoma prostático, testicular y en tumor de wilms. Mieloma múltiple, en micosis fungoide, en sarcoma de ewing, osteosarcoma y en sarcoma de tejidos blandos, también se ha utilizado como agente inmunosupresor en artritis reumatoide y en otras enfermedades autoinmunes como polimiositis, esclerosis múltiple, granulomatosis de wegener y en lupus eritematosos sistémico.

Contraindicaciones y Advertencias:
Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la Ciclofosfamida. Embarazo, lactancia.

Pacientes débiles, con cistitis hemorrágica. Depresión grave de médula ósea y en presencia de infecciones no tratadas. Toxicidad urotelial por quimioterapia o radioterapia, obstrucción del flujo urinario.

Precauciones y advertencias:
Adminístrese con precaución en pacientes con leucopenia, trombocitopenia, pacientes con depresión de la medula ósea, afección hepática o renal y diabetes mellitus. Las dosis de Ciclofosfamida deben ser ajustadas individualmente para cada paciente de acuerdo a la respuesta clínica y/o la presencia de toxicidad. Se debe suspender el tratamiento ante cualquier signo de cistitis hemorrágica y la reanudación debe ser con mucha precaución ya que la recurrencia es común. La administración debe ser bajo la supervisión de un

médico con experiencia en quimioterapia antineoplásica e inmunosupresora. Reacciones anafilácticas: sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes: se han descrito reacciones anafilácticas que incluyen desenlaces mortales. Se ha descrito una posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes. Mielosupresión, inmunosupresión, infecciones: el tratamiento puede provocar mielosupresión (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y supresión significativa de la respuesta inmunitaria, con el posible resultado de infecciones graves y a veces mortales, septicemia y choque séptico, que incluyen neumonías, y también otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas y parasitarias.

Las infecciones latentes se pueden reactivar. La profilaxis antimicrobiana y anti fúngica podría estar indicada en determinados casos de neutropenia (a consideración del médico responsable del tratamiento). Ciclofosfamida no debe administrarse en pacientes con deterioro funcional grave de la médula ósea y pacientes con inmunosupresión grave. Se requiere una supervisión hematológica atenta en todos los pacientes durante el tratamiento. Se deben comprobar los parámetros hematológicos antes de cada administración y de forma habitual durante el tratamiento. Podría ser necesaria una supervisión más frecuente si las cifras de leucocitos caen por debajo de 3.000 células/microlitro (células/mm³).se recomienda ajuste de la dosis debido a mielosupresión. A menos que sea esencial, Ciclofosfamida no se debe administrar a pacientes con una cifra de leucocitos por debajo de 2.500 células/microlitro (células/mm^3) y/o una cifra de plaquetas por debajo de 50.000 células/microlitro (células/mm^3). En principio, la reducción de las células en sangre periférica y la cifra de trombocitos y el tiempo necesario para recuperarse podrían aumentar con dosis mayores de Ciclofosfamida. Los puntos más bajos de la reducción de la cifra de leucocitos y de trombocitos se suelen alcanzar en las semanas 1 y 2 de tratamiento.la médula ósea se recupera relativamente rápido, y los niveles de cifras de células en sangre periférica se normalizan, en general, después de unos 20 días. Se debe suspender el tratamiento en pacientes que tienen o desarrollan una infección grave.

Hay aumento de riesgo de mielosupresión en pacientes con pretratamiento y/o que reciben quimioterapia concomitante y/o radioterapia.Vías urinarias y toxicidad renal: se puede presentar cistitis hemorrágica, pielitis, uretritis y hematuria con el tratamiento con Ciclofosfamida. Se podría desarrollar úlcera/necrosis vesical, fibrosis/contractura y cáncer secundario. La toxicidad urinaria requiere la interrupción del tratamiento. Se han descrito casos de toxicidad urinaria con desenlaces mortales. Se puede producir toxicidad urinaria con el uso a corto y largo plazo de Ciclofosfamida, incluso en la primera dosis. Se podría requerir cistectomía debido a fibrosis, hemorragia o neoplasia maligna secundaria. La radioterapia o el tratamiento concomitante con busulfan o en el pasado podrían incrementar el riesgo de cistitis hemorrágica inducida por Ciclofosfamida. En general, la cistitis no es inicialmente bacteriana. A continuación se podría producir una colonización bacteriana secundaria. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción de las vías urinarias. Es necesario comprobar de forma

habitual la presencia de eritrocitos en el sedimento urinario y otros signos de Nefrotoxicidad/toxicidad urinaria. El tratamiento adecuado con hidratación intensa para provocar la diuresis puede reducir notablemente la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical. Es importante asegurarse de que los pacientes miccionen a intervalos regulares.

La hematuria se suele resolver en algunos días después de suspender el tratamiento con Ciclofosfamida, pero podría persistir. La cistitis hemorrágica grave requiere la suspensión del tratamiento. Ciclofosfamida también se ha asociado a Nefrotoxicidad, incluyendo necrosis tubular renal, hiponatremia asociada a aumento de la cantidad de agua total en el organismo, intoxicación aguda por agua y un síndrome semejante al SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona diurética) en asociación, con desenlaces mortales, cardiotoxicidad, uso en pacientes con cardiopatía: se han descrito casos de miocarditis y miopericarditis, que podrían ir acompañados de derrame pericárdico significativo y taponamiento cardiaco, con posterior insuficiencia cardiaca congestiva grave en ocasiones mortal, miocarditis hemorrágica. Se ha descrito hemopericardio secundario a miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdica; toxicidad cardiaca aguda con dosis únicas. Arritmias supraventriculares (incluyendo aleteo y fibrilación auricular) así como arritmias ventriculares (incluyendo prolongación grave del intervalo QT asociada a taquiarritmia ventricular) en pacientes con y sin otros signos de cardiotoxicidad. El riesgo puede aumentar en dosis altas de Ciclofosfamida, en pacientes de edad avanzada y en pacientes que han recibido radioterapia previa en la región cardiaca y/o tratamiento previo o concomitante con otros medicamentos cardiotóxicos.

Se requiere una especial precaución en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con una cardiopatía preexistente, toxicidad pulmonar:

Se han descrito casos de neumonitis y fibrosis pulmonar durante el tratamiento con Ciclofosfamida y después de este.

También se ha descrito enfermedad pulmonar veno-oclusiva y otras formas de toxicidad pulmonar, que puede provocar insuficiencia respiratoria, con mal pronóstico, incluyendo las manifestaciones tardías de neumonitis (más de 6 meses después del inicio de la administración de Ciclofosfamida). Podría desarrollarse neumonitis incluso años después del tratamiento con Ciclofosfamida, neoplasias malignas secundarias: existe riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas. Cáncer de las vías urinarias así como el de alteraciones mielodisplásicas, que progresan parcialmente a leucemias agudas. Otras neoplasias malignas descritas son los linfomas, cáncer tiroideo y sarcomas. En algunos casos, varios años después de suspender el tratamiento con Ciclofosfamida. El riesgo de cáncer de vejiga se puede reducir notablemente a través de profilaxis de la cistitis hemorrágica, enfermedad hepática veno-oclusiva: principalmente

los que reciben una pauta citorreductora en preparación para trasplante de médula ósea en combinación con irradiación en todo el cuerpo, busulfan u otros medicamentos.

Después del tratamiento citorreductor, se suele desarrollar síndrome clínico de 1 a 2 semanas después del trasplante y se caracteriza por aumento súbito de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis e Hiperbilirrubinemia/ictericia. No obstante, también se ha descrito que se desarrolla gradualmente en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras bajas de Ciclofosfamida a largo plazo. Como complicación de la ehvo, se puede desarrollar síndrome hepatorrenal y fallo multiorgánico. Se han descrito desenlaces mortales asociados. Los factores de riesgo que predisponen a un paciente a desarrollar ehvo incluyen trastornos preexistentes de la función hepática, radioterapia previa del abdomen y una baja puntuación funcional. Se ha descrito que la incidencia de la ehvo se reduce si se observa un intervalo de al menos 24 horas entre la última administración de busulfan y la primera administración de Ciclofosfamida, genotoxicidad: Ciclofosfamida es genotóxica y mutágena, tanto en células somáticas como germinales de varones y mujeres. Por lo tanto, las mujeres no deben quedar embarazadas y los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento con Ciclofosfamida. Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión. Los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un período de 6 meses después de su suspensión. Los datos obtenidos en animales indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular podría provocar un menor índice de implantaciones y embarazos viables, y un mayor riesgo de malformaciones. Este efecto se debe tener en cuenta en caso de que existan planes de embarazo o fertilización después de la suspensión del tratamiento con Ciclofosfamida. Se desconoce la duración exacta del desarrollo folicular en seres humanos, pero podría durar más de 12 meses.

Los varones y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo, fertilidad: Ciclofosfamida interfiere en la ovogenia y espermatogenia. Podría provocar esterilidad en ambos sexos. Es necesario informar a los varones tratados con Ciclofosfamida sobre la conservación de esperma antes del tratamiento, alteración de la cicatrización de heridas: puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

El grupo técnico de medicamentos de la dirección de medicamentos y Productos biológicos solicita a la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora, aclarar el concepto dado en acta 24 primera parte de 2015 numeral 3.13.19, en el cual se considera que el interesado debe ajustarse a las indicaciones aprobadas para el principio activo, colocando unas indicaciones diferentes a las que aparecen en acta 23 de 2015 numeral 3.16.18, donde se unificó la información farmacológica para el principio activo Ciclofosfamida.

Por otra parte, 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 el inserto versión 001/2015, allegado por el interesado mediante escrito radicado 2015105465 del 14/08/2015.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 24 primera parte de 2015, numeral 3.13.19., en el sentido de indicar que el interesado debe ajustarse a las indicaciones del Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.18.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones del Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.18.

3.11.4. ROACCUTAN 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 103797
Radicado : 2015045346
Fecha : 23/08/2016
Fecha (CRC): 23/08/2016
Interesado : F. Hoffman La Roche LTD.

Composición: Cada Cápsula blanda contiene 20 mg de Isotretinoina

Forma Farmacéutica: Capsula blanda.

Indicaciones: Tratamiento del acné quístico y acné conglobata.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad al medicamento
- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia hepática o renal
- Hipervitaminosis A
- Hiperlipemia
- Debe controlarse la función hepática periódicamente
- Teratogénico

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la información aprobada para el producto Roaccutan Capsulas 20 mg, puesto que mediante Acta 8 de 2016 numeral 3.16.3., se conceptúa una unificación de criterios en los cuales en el ítem contraindicaciones describe, entre otros “Insuficiencia Renal”.

Sin embargo, para el producto en mención, mediante Acta 44 de septiembre de 2013 numeral 3.13.20., se conceptuó: “Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar inserto versión enero de 2013 e información para prescribir versión enero 2013 para el producto de la referencia”. En dicho inserto e información para prescribir se incluyó la siguiente información:

Roaccutan está contraindicado en:
No se incluyó en el inserto lo referente a la contraindicación relacionada en registro sanitario “Insuficiencia renal” teniendo en cuenta que el uso del producto en este grupo de población especial no está contraindicado. Se recomienda el uso del producto en esta población especial, iniciando el tratamiento con dosis bajas, aumentándolas de manera progresiva hasta la dosis máxima tolerada (v. secciones 2.2. Posología y modo de administración numeral 2.2.1. y 2.5. Uso en poblaciones especiales numeral 2.5.4.) A continuación relacionada:

2.2. Posología y modo de administración:
2.2.1. Pautas posológicas especiales:
Pacientes con insuficiencia renal:
En pacientes con insuficiencia renal grave se iniciará el tratamiento con una dosis menor (por ejemplo, 10 mg/día). Luego se incrementará la dosis hasta 1 mg/Kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada (V. 2.5.4. Insuficiencia renal).

2.5. Uso en poblaciones especiales:
2.5.4. Insuficiencia renal:
Ni una insuficiencia grave ni el fracaso renal afectan a la farmacocinética de la Isotretinoina. Por tanto, se puede administrar Roaccutan a pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda comenzar con una dosis baja y aumentarla progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (v. 2.2.1. pautas posológicas especiales)

Lo anterior refleja claramente una contradicción en la información que reposa en Acta 8 de 2016 numeral 3.16.3. Y la información aprobada en inserto e información para prescribir mediante Acta 44 de septiembre de 2013 numeral 3.13.20. Por lo tanto se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar lo anteriormente descrito con el fin de no generar confusión entre el cuerpo médico y los pacientes.

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.

3.11.5. COAGIL VII®

Radicado : 16071373
Fecha : 07/07/2016
Interesado : Dirección de Medicamentos y productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si la información farmacológica es suficiente soporte para la solicitud de registro sanitario del producto Coagil VII, con expediente 20059932 y radicado de Evaluación farmacológica 2013027020, dados los siguientes hechos:

1. El titular del registro presentó estudios clínicos reducidos con base en un ejercicio de comparabilidad, con el producto de referencia Novoseven, los cuales fueron aprobados por la Sala Especializada de Medicamentos, mediante Resolución 2014030463 de 19 de septiembre de 2014.

2. La fecha de realización de los estudios clínicos de comparabilidad es 2009.

3. Una vez verificada la información relacionada con la calidad del producto y del ejercicio de comparabilidad se encontró que:

   Para el ingrediente activo farmacéutico:

   - Se realiza la comparación entre los ingredientes farmacéuticos activos, tanto del PBR como del PBS y a pesar que se le preguntó en el auto, no se realiza explicación de cómo se obtuvo el IFA a partir del comparador, ni de qué lotes se tomó.
   - El número de lotes empleado para el ejercicio de comparabilidad fisicoquímico es dos por cada producto.
   - La fecha de realización de la caracterización de los productos mediante análisis fisicoquímico y biológico para ejercicio de comparabilidad es 2009, 2012, 2013, con lotes fabricados en los años 2009 y 2013 para el PBS y 2008 y 2011 para el PBR.
   - En cada prueba realizada, sólo se encuentra reportado el resultado para uno de los dos lotes.
   - La prueba de secuenciación amino terminal sólo se realizó para el PBS.
   - Las edades de análisis fueron diferentes para la comparación de algunos lotes, teniendo en algunos casos, un producto con una vida de tres meses, mientras que el producto de referencia tenía 16 meses.

   Para el producto terminado:

- El análisis de los productos terminados, tanto PBS como PBR, fue realizado en 2013, sobre un lote de cada uno, con fecha de fabricación del PBR 2012 y del PBR 2010.
- Los análisis para el ejercicio de comparabilidad realizados son:

Método	**Objetivo**
Mapeo peptídico por HPLC-UV	Determinación de estructura primaria
Mapeo peptídico por LC/MS	Determinación de estructura primaria
MS	Secuenciación aminoterminal
Marcación de N-glicanos con HILIC de fluorescencia	Perfil de glicosilación
ELISA	Propiedades antigénicas – Estructura terciaria
SDS Page	Puentes disulfuro

Si la información fuera suficiente para continuar con la aprobación del registro sanitario, ¿cuáles serían las recomendaciones de vigilancia post-mercadeo para el producto?, ¿requeriría realizar una farmacovigilancia activa?

Para la revisión de esta información se tuvo presente que si bien la Guía de evaluación de productos bioterapéuticos similares de OMS para verificar el ejercicio de comparabilidad de los productos (Informe sexagésimo, Anexo 2), excluye a los hemoderivados y sus análogos recombinantes, en todo caso se pueden aplicar los criterios generales para el licenciamiento de los productos bioterapéuticos similares dentro de los cuales se encuentran:

- El desarrollo de un PBS involucra un ejercicio de comparabilidad paso a paso iniciando con la comparación de las características de calidad entre el PBS y el producto bioterapeutico de referencia (PBR). La demostración de similaridad de un PBS con un PBR en términos de calidad es un prerrequisito para la reducción de datos no clínicos y clínicos requeridos para la autorización. Después de cada paso del ejercicio de comparabilidad, la decisión para proceder con el desarrollo del PBS debe ser evaluada.
- La base para el licenciamiento de un PBS depende de la demostración de su similaridad con un adecuado PBR en parámetros tanto de calidad, como en parámetros no clínicos y clínicos. La decisión para registrar un PBS debe ser basada en la evaluación del paquete completo de los datos de cada uno de esos parámetros.
- El PBR debe estar registrado y ser ampliamente comercializado en otro país que tenga un marco regulatorio bien establecido, así como una considerable experiencia en la evaluación de productos bioterapéuticos y vigilancia posterior a la comercialización.

- Después de que se haya concedido la autorización de comercialización, es responsabilidad de la Agencia Nacional Reguladora (ANR) seguir de cerca el cumplimiento de los fabricantes con sus compromisos de comercialización, y en particular con sus obligaciones de farmacovigilancia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que su solicitud fue resuelta en la presente Acta en el numeral 3.11.6.

3.11.6. COAGIL VII

CONCEPTO: Frente a la observación de reportes de seguridad divulgados por internet, en un poster presentado en la ciudad de San Petersburgo y ante la imposibilidad de llegar a la fuente primaria que permitiera confrontar su validez, y de acuerdo con las facultadas establecidas en el artículo 7° del Acuerdo 005 de 2015, se consultó a un experto internacional a quien se solicitó concepto sobre el balance riesgo beneficio, dicho experto llegó a la misma conclusión de la Sala en el sentido que no hay información suficientemente sólida que pueda poner en duda la seguridad y eficacia de COAGIL VII.

En concordancia con la política de la Sala, se reitera que el producto Coagil VII debe incluir la información farmacológica recomendada en el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.8.1.

Adicionalmente, la Sala considera necesario la presentación del Plan de Gestión de Riesgos que habrá de someterse a evaluación por el INVIMA, en el que se inicie un registro de los pacientes que sean tratados con COAGIL VII, donde se recojan exhaustivamente los datos para analizar la efectividad y seguridad del producto, incluyendo un seguimiento de inmunogenicidad en pacientes con un defecto grave del gen del factor VII.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 0.5g/10mL

Expediente : 20071523
Radicado : 2016102783

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 24 de 2016 numeral 3.1.9.2, en el sentido de indicar que la composición del producto es la siguiente:

- **Cada Vial de 10mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 0.5 g**

3.12.2. RADICADO 16004562/2015136513

Expediente : 20100434

Protocolo : M13-813 “Estudio aleatorizado, controlado con placebo, en fase 2b/3 de ABT-414 con quimiorradiación concurrente y temozolomida auxiliar en sujetos con diagnóstico reciente de glioblastoma (GBM) con amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) (Intellance 1)”

Patrocinador: Abbvie SAS
Organización de Investigación por Contrato (CRO): N/A

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2016 Segunda Parte, numeral 3.15.8., en el sentido de indicar que considera adecuadas las cantidades de medicamentos, equipos biomédicos, dispositivos médicos y demás suministros listados a continuación únicamente relacionadas con el protocolo de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada:

Producto de investigación (medicamento), comparadores y/o placebo:

CÓDIGO/NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	CANTIDAD
M13-813 Carton w 1 vial ABT-414 100mg or placebo p.f.sol.f.inj	ABT-414 (principio activo o placebo) se proporcionará como polvo liofilizado en viales. Cada vial de 100 mg de ABT-414 y placebo se reconstituirá con 5,0 ml de agua estéril para inyección para proporcionar una solución de 20 mg/ml de ABT-414 principio activo o placebo.	Polvo para solución para inyección	100 mg/vial	750

Dispositivos médicos

# ITEM	DISPOSITIVOS MÉDICOS (nombre y/o descripción)	PRESENTACION	OBSERVACIONES	CANTIDAD
1	**Screen 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Assembling Baggie 8x8 Bar Code Strip Requisition Form**		**50**
2	**Screen 2**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Blue Cap with Black Ring**		**30**

		Sodium Citrate Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **3.6ml Nunc Round Bottom Cryotube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **8 mL Red/Yellow Urinalysis Tube** **Transfer device for urine testing Assembling** **Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		
3	**Week 1 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag**	**Todos Los Kits de esta semana contienen los**	**30**

		3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **4 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **5 mL Gold Serum Gel w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2 mL Clear 2D Barcode Insert (AbbVie Studies)** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube**	**mismos suplementos.**	

		Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
4	**Week 2 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 4 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One**		**20**

		13 x 100mm CE Marked 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2 mL Clear 2D Barcode Insert (AbbVie Studies) Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
5	**Week 3 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 4 mL Lavender K2 EDTA Plastic**		**20**

		Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2 mL Clear 2D Barcode Insert (AbbVie Studies) Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
6	**Week 4 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch**		**20**

		7" x 11" 95KPA Biohazard Bag **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **4 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2 mL Clear 2D Barcode Insert (AbbVie Studies)** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm** **Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder**		

		(Greiner CE Marked Multi Use) **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		
7	**Week 5 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **4 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2 mL Clear 2D Barcode Insert (AbbVie Studies)** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette**		**20**

		2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
8	**Week 6 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8**		**20**

		Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) **Needle Holder** **Bar Code Strip** **Requisition Form**		
9	**Week 7 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip** **Requisition Form**		**20**

10	**Week 9 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**
11	**Cycle 1 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked**		**20**

		3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		
12	**Cycle 1 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag**		**20**

		3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		
13	**Cycle 2 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)**		**20**

		5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		

14	**Cycle 2 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**
15	**Cycle 3 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked**		**20**

		3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE**		

		Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
16	Cycle 3 Day 22	4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		20
17	Cycle 4 Day 1	6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring		20

		K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal**		

		21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
18	**Cycle 4 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**
18	**Cycle 5 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch**		**20**

		7" x 11" 95KPA Biohazard Bag **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top**		

		Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
19	**Cycle 5 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**

20	**Cycle 6 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm**		**20**

		Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
21	**Cycle 6 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)**		**20**

		Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
22	**Cycle 7 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe**		**20**

		10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
23	**Cycle 7 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and**		**20**

		Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) **Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		
24	**Cycle 8 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette**		**20**

		2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
24	**Cycle 8 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8**		**20**

		Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) **Needle Holder** **Bar Code Strip** **Requisition Form**		
25	**Cycle 9 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip** **Requisition Form**		**20**

26	**Cycle 9 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**26**
27	**Cycle 10 Day 1**			**20**
28	**Cycle 10 Day 22**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One**		**20**

		13 x 75mm CE Marked **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm** **Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder**		

		(Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
29	**Cycle 11 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**
30	**Cycle 11Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag**		**20**

		3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		
31	**Cycle 12 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)**		**20**

		5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		

31	**Cycle 12 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**
31	**Cycle 13 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked**		**20**

		5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
32	**Cycle 13 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette**		**20**

		2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
33	**Cycle 14 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson**		**20**

		Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
34	**Cycle 14 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5**		**20**

		Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
35	**Cycle 15 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene**		**20**

		Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
36	**Cycle 15 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder**		**20**

		Bar Code Strip Requisition Form		
37	**Cycle 16 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic**		**20**

		Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
38	**Cycle 16 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE**		**20**

		Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
39	Cycle 17 Day 1	4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		20
40	Cycle 17 Day 22	4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring		20

		K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling** **Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		
41	**Cycle 18 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **5 mL Gold Serum Separator w/clot**		**20**

		Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		
42	**Cycle 18 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch**		**20**

		7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
43	**Cycle 19 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One**		**20**

		13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
44	**Cycle 19 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe**		**20**

		10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
45	**Cycle 20 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V**		**20**

		Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
46	**Cycle 20 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette**		**20**

		2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
47	**Cycle 21 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8**		**20**

		Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
48	**Cycle 21 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**

49	Cycle 22 Day 1	6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm		20

		Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
50	**Cycle 22 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)**		**20**

		Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
51	**Cycle 23 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**
52	**Cycle 23 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One**		**20**

		13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
53	**Cycle 24 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One**		**20**

		13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile, 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
54	**Cycle 24 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag**		**20**

		3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		
55	**Cycle 25 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked**		**20**

		Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
56	**Cycle 25 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x**		**20**

		79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
57	**Cycle 26 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,**		**20**

		2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
58	**Cycle 26 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe**		**20**

		10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
59	**Cycle 27 Day 1**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and**		**20**

		Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) **Needle Holder Bar Code Strip** **Requisition Form**		
60	**Cycle 27 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder Bar Code Strip** **Requisition Form**		**20**
61	**Cycle 28 Day 1**	**6 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag**		**20**

		3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked **3 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Conventional (Tube Closure)** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried** **6 mL Red Serum w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure)** **1.0 ml 2D Barcoded, V Bottom ScrewTop Tubes w/ Caps, Sterile,** **2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8**		

		Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form		
62	**Cycle 28 Day 22**	**4 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal 21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) Needle Holder Bar Code Strip Requisition Form**		**20**

63	**Final Study Drug**	**6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag 3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked 5 mL Gold Serum Gel w/Clot Activator Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) 5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked 6 mL Lavender K2 EDTA Plastic Becton Dickinson Hemogard (Tube Closure) Spray Dried 2ml Sarstedt PP Microcentrifuge Tube Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Sarstedt 3ml Transfer Pipette 2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe 10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top 8 mL Red/Yellow Urinalysis Tube Transfer device for urine testing Assembling Baggie 8x8 Band-Aid Dukal**		**20**

		21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use) **Needle Holder** **Bar Code Strip** **Requisition Form**		
64	**35-Day FU**	**4 Segmented Absorbent Pouch** **7" x 11" 95KPA Biohazard Bag** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **Assembling Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip** **Requisition Form**		**20**
64	**UNSCHED**	**4 Segmented Absorbent Pouch**		**20**

		7" x 11" 95KPA Biohazard Bag **3 mL Blue Cap with Black Ring Sodium Citrate Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **3 mL Lav Cap with Black Ring K2 EDTA Plastic Greiner Bio-One 13 x 75mm CE Marked** **5 mL Gold Serum Separator w/clot Activator Plastic Greiner Bio-One 13 x 100mm CE Marked** **3.6ml Nunc Round Bottom Cryotube** **Kit Box Small 9x5x2.5** **Pre label Item for Kit Assembly** **Sarstedt 3ml Transfer Pipette** **2 Slide Holder w/Slides (Blue) and Diff-Safe** **10 mL Red No Additive Plastic Sarstedt 16 x 79mm Polypropylene Round Bottom Screw Top** **8 mL Red/Yellow Urinalysis Tube** **Transfer device for urine testing** **Assembling** **Baggie 8x8** **Band-Aid Dukal** **21G x 1-1/2" Needle and Needle Holder (Greiner CE Marked Multi Use)** **Needle Holder** **Bar Code Strip Requisition Form**		

65	Relapse	6 Segmented Absorbent Pouch 7" x 11" 95KPA Biohazard Bag Kit Box Small 9x5x2.5 Pre label Item for Kit Assembly Assembling Baggie 8x8 Bar Code Strip Requisition Form		20
66	Zip-Lock Bag 6x6			5
67	Summary/Collection Guide English			5
68	Pregnancy SAS Urine hCG One-Step w/Instructions			5
69	Lab Certificate-ICL			80
70	Investigator Manual English			160
71	Blue Charged Slides Box of 72			200
72	90 mL Yellow No Additive Plastic Parter Medical Screw Top Sterile			80
73	81 Insert (3.6ml Tube) Cryo Box w/Large 95KPA Biohazard Bag			16
74	50 Slide Holder w/o Slides (Blue)			32
75	25 Slide Holder w/o Slides (Red)			16
76	23 G x 3/4' Butterfly Needle Greiner CE marked			32
	testing envelopes			45
	counterbalance sheet (pictured)			25
	welcome letter (pictured)			25
	acknowledgement of receipt form (pictured)			25
	timer (pictured)			5

Equipos Biomédicos para el desarrollo del protocolo de investigación:

EQUIPOS BIOMÉDICOS	ESTADO DEL EQUIPO*		CLASIFICACIÓN DEL RIESGO				SERIAL	MODELO / MARCA	CANTIDAD
	N	U	R	I	II a	II b			
Tablet0061	X						Aun no tenemos los seriales que se van a Enviar a Colombia	ACER ASPIRE SWITCH 10	7 – Una por centro y dos en caso de daño o pérdida.

							ya que las tabletas serán nuevas. Se anexa fotos y descripción de tallada.		

3.12.3. MONTELUKAST

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016, numeral 3.16.1., en el sentido de complementar la información de unificación para el principio activo en referencia quedando así y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición:

Tableta masticable: contiene 4 mg de montelukast

Tableta masticable: contiene 5 mg de montelukas

Tableta: contiene 10 mg de montelukast

Gránulo

Cada sobre contiene 4 mg de montelukast.

Forma Farmacéutica: tabletas, gránulos

Indicaciones:

La profilaxis y el tratamiento crónico en pacientes de 6 meses de edad y mayores en asma persistente de leve a moderado, no controlado adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los B-agonistas de acción corta a demanda no permiten control clínico adecuado del asma.

En pacientes de 2 a 5 años como alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas en pacientes con asma persistente leve que no tienen historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados.

Broncoconstricción inducida por el ejercicio: la prevención aguda de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BEI) pacientes de 2 años de edad y mayores.

Rinitis Alérgica: El alivio de los síntomas de la rinitis alérgica: rinitis alérgica estacional en pacientes de 2 años de edad y mayores, y La rinitis alérgica perenne (PAR) en pacientes de 6 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones Y Advertencias:

No está indicado para revertir el broncoespasmo en ataques agudos de asma, incluyendo estatus asmático. Los pacientes deben ser advertidos de contar con disponibilidad de medicamentos de rescate. El uso de montelukast puede continuar durante las exacerbaciones. Los pacientes que presenten exacerbaciones después del ejercicio deben contar con inhalador beta agonista de acción corta de rescate.

Uso concomitante con corticosteroides: La dosis del corticoide inhalado puede reducirse gradualmente bajo vigilancia médica. El uso de montelukast no debe ser sustituido de forma abrupta para el uso de corticoides inhalados y orales.

Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico: Pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido acetil salicílico, deben evitar el consumo de Ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos. Aunque es efectivo en el manejo de la función aérea en asmáticos sensibles a la aspirina, no se ha demostrado efecto bronco constrictor de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos en pacientes sensibles.

Neuropsiquiátrico: se han reportado en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos que están en tratamiento con montelukast, cambio de humor, agitación, comportamiento agresivo u hostil, ansiedad, depresión, desorientación, alteración en la concentración, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, alteraciones de la memoria, inquietud, sonambulismo, pensamiento suicida y comportamiento suicida, y temblor. Los pacientes deben ser alertados y reportar cualquier cambio. Si se presenta alguno de estos síntomas, el médico tratante debe evaluar cuidadosamente el riesgo beneficio de continuar el tratamiento.

Condición Eosinofília: los paciente en tratamiento con montelukast, pueden presentar eosinofília, en ocasiones con vasculitis con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que se trata con terapia de corticoides sistémicos. Este evento en ocasiones ha sido asociado a la reducción de la terapia oral con corticosteroides. Los médicos deben alertar de la eosinofília, vasculitis, rash, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardiacas, y neuropatía en el paciente.

Dosificación:

El efecto terapéutico de Montelukast sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando Montelukast aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderada.

El uso de montelukast como una opción de tratamiento alternativa a dosis bajas de corticosteroides inhalados en niños con asma persistente leve sólo debe considerarse en pacientes que no hayan tenido antecedentes recientes de ataques de asma graves que requirieran utilizar corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados.

Si durante el seguimiento no se alcanza un control del asma satisfactorio (por lo general en un mes), deberá valorarse la necesidad de un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional basado en el sistema escalonado del tratamiento del asma.

Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para el control de su asma.

Profilaxis del asma en pacientes de entre 2 y 5 años de edad cuando el componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio: Se debe evaluar a los pacientes después de 2 a 4 semanas de tratamiento. Si no se consigue una respuesta satisfactoria, se debe considerar un tratamiento adicional o diferente.

Cuando el tratamiento con Montelukast se utilice como terapéutica adicional a los corticosteroides inhalados, no deben sustituirse repentinamente los corticosteroides inhalados por montelukast.

Dosis:

Para adultos de 15 años de edad y mayores, comprimidos recubiertos con película de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, comprimidos masticables de 5 mg.

Para niños que tengan problemas para consumir un comprimido masticable, gránulos.

La dosis para pacientes entre 2 a 5 años es de 4 mg en comprimido masticable o gránulos.

Debe tomarse de noche una hora antes o después de la comida

No se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos masticables de 4 mg en la población pediátrica menor de 2 años de edad.

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto.

Paciente entre 6 meses y 5 años: granulado: un sobre de granulado de 4 mg diario. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad. Los datos de eficacia en pacientes pediátricos entre 6 meses y 2 años de edad con asma persistente son limitados.

La presentación granulados Se debe evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento después de 2 a 4 semanas. Se debe suspender si no se observa respuesta.

Granulado: no es recomendada en menores de 6 meses. Puede administrarse directamente a la boca o mezclado con una cucharada de algún alimento blando frio o a temperatura ambiente. Después de abierto se debe administrar la dosis completa antes de 15 minutos. No debe disolverse en líquido para la administración. Puede ingerirse líquido después de la administración. Puede administrarse sin tener en cuenta horarios de comida.

Los efectos terapéuticos sobre los parámetros del asma se producen en un día. Debe continuar tomando montelukast aunque el asma este controlada así como en periodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar dosis en insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embarazo y lactancia: categoría B: no existe evidencia del uso de montelukast en mujeres embarazadas. Su uso durante el embarazo y lactancia debe evaluarse. Se han reportado en postcomercialización defectos congénitos de miembros, sin embargo las pacientes se encontraban utilizando otros medicamentos para el asma.

Uso pediátrico:

Se ha establecido eficacia y seguridad en pacientes con asma de 6 a 14 años de edad, y es similar en adultos.

Se ha demostrado la seguridad en tabletas masticables en pacientes de 2 a 5 años con asma. La eficacia es extrapolada de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años.

Población geriátrica: no se ha evidenciado diferencias en las respuestas en pacientes de edad avanzada. Sin embargo la farmacocinética y la biodisponibilidad pueden cambiar. No requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis.

Reacciones Adversas:

Infecciones: Muy frecuente: infección respiratoria aguda.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: raras: mayor posibilidad de hemorragia.

Trastornos del sistema inmunológicos: poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia. Muy raras: infiltración eosinofílica hepática.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: anomalías del sueño, pesadillas, alucinaciones, insomnio, sonambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud, comportamiento agresivo, excitación. Raras: temblor. Muy raras: depresión, pensamiento y comportamiento suicidad (ideas de suicidio), alucinaciones, desorientación.

Trastorno del sistema nervioso: Poco frecuentes: cefalea, hiperquinesia, mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.

Trastornos cardiacos: Raras: palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: epistaxis, asma. Muy raras: Síndrome de Churg-Strauss.

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, nauseas, vómitos. Poco frecuentes: dolor abdominal, sequedad en la boca, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares: frecuentes: niveles elevados de transaminasas séricas. Muy raras: hepatitis (colestásica, hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: frecuentes: erupción cutánea. Poco frecuentes: hematoma, urticaria, prurito. Raras: Angioedema. Muy raras: eritema nodoso, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: poco frecuentes: artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares.

Trastornos generales: Frecuentes: pirexia. Poco frecuentes: astenia/fatiga, malestar general, edema. Se han reportado casos raros de Síndrome de Churg-Strauss durante el tratamiento de montelukast en pacientes asmáticos.

Interacciones:

En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendad no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina y warfarina, itraconazol, hormona tiroidea, hipnóticos sedantes, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiacepinas, descongestionantes, inductores enzimáticos del citocromo p450.

El área bajo la curva de concentración plasmática de montelukast disminuyo en un 40 % en manejo concomitante con fenobarbital. Debe administrarse con precaución en la administración conjunta con inhibidores de la CYP 3A4, 2C8 y 2C9 como: fenitoína, fenobarbital y rifampicina. Aumenta el riesgo de exposición al gemfibrozilo hasta 4 veces, con posible aumento de los eventos adversos.

Condición De Venta: con formula facultativa.

Vía De Administración: oral.

3.12.4. GLUCOPHAGE ® 1000 mg TABLETAS
GLUCOPHAGE® 850 mg TABLETAS
GLUCOPHAGE® 500 mg TABLETAS

Expediente : 19926882 / 59502 / 59501
Radicado : 2016105425 / 2016105428 / 2016105432

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 24 de 2016 numeral 3.1.9.8., en el sentido de indicar que el inserto e información para prescribir aprobados, corresponden a la versión CCDS 6.0 y no como aparece en el acta de la referencia.

3.12.5. NUCTIS D 50.000 UI CAPSULAS BLANDAS

Expediente : 20102958
Radicado : 2015162764

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 22 de 2016 numeral 3.1.5.2., en el sentido de indicar que el inserto aprobado es la versión 1, revisión Julio/2016 y la información para prescribir es GLU V1-LRC-01 de Julio de 2016, revisión de julio de 2016 y no como aparece en el acta de la referencia.

3.12.6. PERLUTAL AMPOLLAS

Expediente : 20101733
Radicado : 2016068147

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No 21 de 2016 Primera parte numeral 3.14.2., en el sentido de indicar que el número del radicado es 2016068417.

3.17. AUDIENCIAS

3.17.1. DENGVAXIA

Expediente : 20094756
Radicado : 16098283
Fecha : 15/09/2016
Interesado : Sanofi Psteur S.A.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Octubre de 2016 al interesado Sanofi Psteur S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón al concepto emitido en Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.14.

3.17.2. LYNPARZA® 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20095606
Radicado : 16100153
Fecha : 20/09/2016
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Noviembre de 2016 al interesado Astrazeneca Colombia S.A.

con el fin de escuchar los argumentos en razón al concepto emitido en Acta No. 11 de 2016, numeral 3.1.1.3.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., 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 13:00 del día 04 de Noviembre de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria/extraordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora